



**FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA**

## **GRADO EN MEDICINA**

### **TRABAJO FIN DE GRADO**

**Análisis de la efectividad de la carbetocina comparada  
con la oxitocina en la prevención de la hemorragia  
postparto tras cesárea en embarazos gemelares.**

**Effectivity carbetocin vs. oxytocin in prevention of  
postpartum hemorrhage after cesarean section in  
twin pregnancy**

**Autor: Paula Martínez Díaz**

**Directora: Dra Yolanda Jubete Castañeda**

**Codirector: Dr Antonio M González**

**Santander, Junio 2020**

# **Effectivity carbetocin vs. oxytocin in prevention of postpartum hemorrhage after cesarean section in twin pregnancy**



**Author:**

**Paula Martínez Díaz**

**Director:**

**Dra Yolanda Jubete Castañeda**

**Co-Director:**

**Dr Antonio M González**

**Dept Medicine and Surgery**

**Medical Scholl**

**University of Cantabria**

**Santander, June 2020**



# Índice

<b>Resumen</b>	<b>1</b>
<b>Introducción</b>	
<b>1. Concepto de hemorragia postparto (HPP)</b>	<b>3</b>
<b>2. Epidemiología</b>	
2.1. Patogenia	5
<b>3. Etiología y Factores de Riesgo</b>	
3.1. Desprendimiento prematuro de placenta	6
3.2. Placenta previa	8
3.3. Placenta ácreta, íncreta y pércrета	9
3.4. Embarazo múltiple	10
<b>4. Control etiológico del sangrado</b>	
4.1. Atonía uterina	11
4.2. Otras causas	12
<b>5. Análisis coste/efectividad</b>	
5.1. Uterotónicos: oxitocina versus carbetocina	14
5.2. Estudios comparativos de oxitocina/carbetocina	16
<b>6. Nuevos conceptos en el abordaje de la HPP</b>	
6.1. Escalas predictivas	24
6.2. Ácido tranexánico	25
6.3. Nuevos test de coagulación	26
6.4. Radiología intervencionista preventiva y terapéutica	28
6.5. Manejo de la hemorragia postparto y simulación	28
<b>7. Objetivos</b>	
7.1. Objetivos primarios	30
7.2. Objetivos secundarios	30
<b>8. Material y Métodos</b>	<b>31</b>
<b>9. Resultados</b>	<b>35</b>
<b>10. Discusión</b>	<b>43</b>
<b>11. Conclusiones</b>	<b>49</b>
<b>12. Bibliografía</b>	<b>51</b>
<b>Anexos</b>	<b>55</b>
<b>Agradecimientos</b>	<b>65</b>

# Resumen

El embarazo múltiple constituye un importante factor de morbi-mortalidad materna. Se relaciona con un aumento de la incidencia de preeclampsia y eclampsia, parto prematuro, anemia, infección del tracto urinario, endometritis puerperal, parto por cesárea, y hemorragia postparto.

La incidencia de hemorragia postparto es más elevada en las gestaciones múltiples debido a la sobredistensión uterina que provoca una alteración de la contractibilidad que incrementa el riesgo de atonía uterina.

## Objetivos:

Comparar la efectividad-eficiencia de la oxitocina y carbetocina como agentes uterotónicos empleados en la prevención de la hemorragia postparto asociada a la cesárea en gestaciones gemelares.

## Métodos:

Estudio observacional retrospectivo de las pacientes con embarazos gemelares ingresados en el Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla entre 2012-2019.

## Conclusiones:

Carbetocina es tan eficaz como el tratamiento convencional de oxitocina, en la prevención de la hemorragia postparto en las cesáreas de gestaciones gemelares. Su empleo se asocia a una ligera reducción en las necesidades de empleo de uterotónicos adicionales, de productos hematológicos de rescate sin un incremento adicional de efectos secundarios. Por el contrario, también se asocia a un incremento de estancias en UCI, incrementando el gasto global asociado a cada procedimiento un 7,6%.

Consideramos que la carbetocina puede estar especialmente indicada en la prevención de la hemorragia cuando la gestación gemelar es sometida a una cesárea urgente y tiene el antecedente de cesárea previa.

Igualmente, puede estar indicada en la profilaxis de la hemorragia en las gestaciones gemelares conseguidas mediante fertilización "in vitro".

## Palabras clave:

Oxitocina, carbetocina, embarazo gemelar, hemorragia postparto, coste-efectividad, prevención.

# **Abstract**

Multiple pregnancy is an important risk factor of maternal morbidity and mortality. It has been associated with an increased incidence of preeclampsia and eclampsia, premature delivery, anemia, urinary tract infection, puerperal endometritis, cesarean section and postpartum hemorrhage.

Postpartum hemorrhage is most common in multiple pregnancies due to an uterine overdistension that disrupts uterine contractibility and increases the risk of uterine atony.

## **Objectives:**

To compare effectiveness-efficiency of oxytocin and carbetocin, as uterotonic agents used in prevention of postpartum hemorrhage associated with cesarean section in twin pregnancies.

## **Method:**

Retrospective observational study of twin pregnancies patients admitted in the Service of Obstetrics and Gynecology of the University Hospital Marqués de Valdecilla between 2012-2019.

## **Conclusions:**

Carbetocin is as effective as conventional treatment with oxytocin, in preventing postpartum hemorrhage in cesarean sections of twin pregnancies.

It is associated with a slight reduction of additional uterotonics and hematological rescue products without a further increase in side effects.

On the contrary, it is associated with an increase in UCI stays, increasing the overall cost associated with each procedure by 7,6%.

We consider that carbetocin may be specially indicated in prevention of postpartum hemorrhage, when twin pregnancy is submitted to an urgent cesarean section and has a precedent of cesarean delivery.

Also, it may be indicated in the prophylaxis of postpartum hemorrhage in twin pregnancies achieved by in vitro fertilization.

## **Key words:**

Oxytocin, carbetocin, twin pregnancy, postpartum hemorrhage, costeffectiveness, prevention.

# Introducción

## 1. Concepto de hemorragia postparto (HPP)

Aunque la mayoría de los profesionales implicados en los cuidados obstétricos han sido testigos de algún episodio de hemorragia postparto (HPP), no existe consenso sobre su definición, la mayoría de las veces, basadas en el volumen de las pérdidas hemáticas.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define como HPP, pérdidas superiores a 500 mililitros (ml) en las 24 horas siguientes al parto, y HPP severa cuando las pérdidas superan los 1000 ml en 24 horas.<sup>1</sup>

Sin embargo, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) la define como aquella hemorragia mayor o igual a 1000 ml o pérdida sanguínea capaz de generar una inestabilidad hemodinámica con signos y síntomas de hipovolemia en las 24 horas posteriores al parto incluyendo las hemorragias que suceden intraparto, independientemente del tipo de alumbramiento. A pesar de esta nueva definición, una pérdida mayor a 500 ml en un parto vaginal debe considerarse anormal e investigarse la causa de la pérdida hemática.<sup>2</sup>

Otras definiciones (Tabla\_1) consideran la reducción del hematocrito en el postparto un 10% en relación con el hematocrito antes del alumbramiento, o la pérdida sanguínea que requiere una transfusión sanguínea.<sup>3</sup>

Cuantificación pérdida sanguínea (ml)				
500-1000	1000-1500	1500-2000	>2000	Referencia
Compensada	Leve	Moderada	Severa	(2)
Estadio I en parto vaginal	Estadio I en cesárea  Estadio II si inestabilidad o persistencia sangrado	Estadio II con inestabilidad hemodinámica o sospecha de CID		(3)
HPP tras parto vaginal	HPP tras cesárea	HPP severa		(1)
Minor PPH	Major PPH	Major moderate	Major severe	(4)

**Tabla\_1: Definiciones de hemorragia obstétrica.**

Esta diversidad de definiciones se debe a la dificultad para medir visualmente la cantidad de sangre perdida puesto que no se dispone de un sistema de medición objetivo y la variedad de factores que existen en una parturienta sobre

la forma en la que repercute la pérdida sanguínea es tan amplia que se subestima en torno a un 50% la cantidad. A pesar de ello, se ha observado en un estudio realizado por Dildy et al<sup>4</sup> que la estimación de la cantidad de sangre absorbida por las compresas puede ser más exacta tras un proceso de formación especializado.

En función de su presentación, diferenciamos dos tipos de hemorragia; la forma precoz es aquella que aparece en las primeras veinticuatro horas tras el parto, incluyendo la pérdida hemática que se produce durante el momento de dar a luz, y la forma tardía se produce veinticuatro horas después del parto o en la fase puerperal.

## 2. Epidemiología

La HPP permanece como la principal causa de morbi-mortalidad materna a nivel global, con una incidencia en nuestro entorno de 3,7/1000 nacimientos<sup>5</sup> y una mortalidad global de 0,39/100.000 nacimientos, representando el 80% morbilidad materna, que se incrementa en los países en vías de desarrollo (Tabla\_2).

	Abortion		Embolism		Haemorrhage		Hypertension		Sepsis		Other direct causes		Indirect causes	
	N	% (95% UI)	N	% (95% UI)	N	% (95% UI)	N	% (95% UI)	N	% (95% UI)	N	% (95% UI)	N	% (95% UI)
Worldwide	193 000	7.9% (4.7-13.2)	78 000	3.2% (1.8-5.5)	661 000	27.1% (19.9-36.2)	343 000	14.0% (11.1-17.4)	261 000	10.7% (5.9-18.6)	235 000	9.6% (6.5-14.3)	672 000	27.5% (19.7-37.5)
Developed regions	1100	7.5% (5.7-11.6)	2000	13.8% (10.1-22.0)	2400	16.3 (11.1-24.6)	1900	12.9% (10.0-16.8)	690	4.7% (2.4-11.1)	2900	20.0% (16.6-27.5)	3600	24.7% (19.5-33.9)
Developing regions	192 000	7.9% (4.7-13.2)	76 000	3.1% (1.7-5.4)	659 000	27.1% (19.9-36.4)	341 000	14.0% (11.1-17.4)	260 000	10.7% (5.9-18.7)	232 000	9.6% (6.4-14.3)	668 000	27.5% (19.7-37.6)
Northern Africa	490	2.2% (0.9-4.9)	720	3.2% (0.9-8.9)	8300	36.9% (24.1-51.6)	3800	16.9% (11.9-22.9)	1300	5.8% (2.3-12.9)	3800	17.1% (7.7-30.8)	4000	18.0% (9.5-30.2)
Sub-Saharan Africa	125 000	9.6% (5.3-17.2)	27 000	2.1% (0.8-4.5)	321 000	24.5% (16.9-34.1)	209 000	16.0% (11.7-21)	134 000	10.3% (5.5-18.5)	119 000	9.0% (5.1-15.7)	375 000	28.6% (19.9-40.3)
Eastern Asia	420	0.8% (0.2-2.0)	6500	11.5% (1.6-40.6)	20 000	35.8% (10.9-68.2)	5900	10.4% (3.9-20.2)	1500	2.6% (0.4-9.7)	8000	14.1% (2.0-51.3)	14 000	24.9% (6.4-58.8)
Southern Asia	47 000	5.9% (1.5-17.3)	17 000	2.2% (0.5-6.8)	238 000	30.3% (14.0-54.8)	80 000	10.3% (5.8-16.6)	107 000	13.7% (3.3-35.9)	65 000	8.3% (3.3-17.7)	229 000	29.3% (12.2-55.1)
Southeastern Asia	11 000	7.4% (2.8-18.4)	18 000	12.1% (3.2-33.4)	44 000	29.9% (15.2-51.3)	21 000	14.5% (8.4-22.7)	8100	5.5% (1.8-15.0)	20 000	13.8% (5.6-31.2)	25 000	16.8% (7.8-34.2)
Western Asia	860	3.0% (1.0-7.6)	2600	9.2% (3.3-22.6)	8900	30.7% (17.4-49.1)	3900	13.4% (7.5-21.2)	1400	4.8% (1.5-13.1)	4500	15.6% (6.6-33.7)	6700	23.4% (11.3-43.1)
Caucasus and central Asia	250	4.6% (2.7-8.2)	590	10.9% (6.2-18.2)	1200	22.8% (17.2-30.3)	790	14.7% (11.6-18.3)	460	8.5% (5.7-13.6)	910	16.8% (12.6-23.2)	1200	21.8% (16.2-29.9)
Latin America and Caribbean	6900	9.9% (8.1-13.0)	2300	3.2% (2.6-4.7)	16 000	23.1% (19.7-27.8)	15 000	22.1% (19.9-24.6)	5800	8.3% (5.6-12.5)	10 000	14.8% (11.7-19.4)	13 000	18.5% (15.6-22.6)
Oceania	290	7.1% (1.2-22.9)	610	14.8% (1.9-47.6)	1200	29.5% (8.5-61.7)	560	13.8% (4.9-25.8)	200	5.0% (0.6-18.5)	510	12.4% (2.3-38.7)	710	17.4% (4.7-44.3)

Data shown are the estimated proportion of cause of death (%) with 95% uncertainty interval (95% UI).

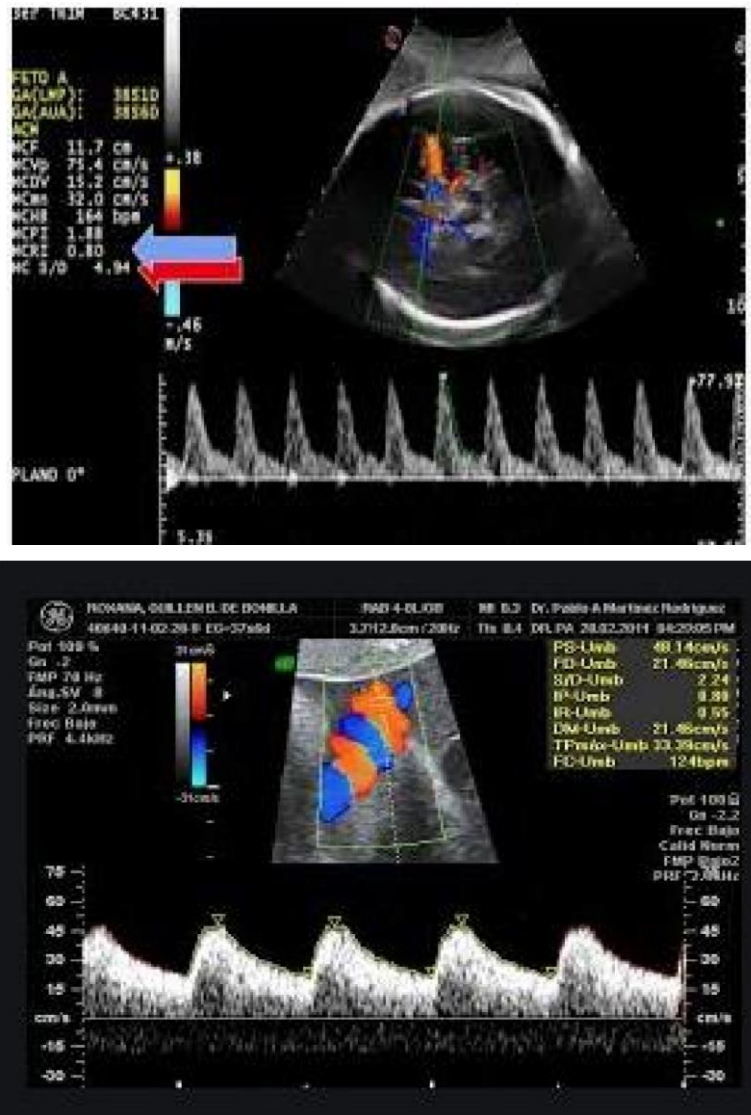
Table 1: Distribution of causes of deaths by Millennium Development Goal regions

Tabla\_2: Causas generales de mortalidad materna. OMS. Análisis sistemático (2014).



## 2.1. Patogenia

El flujo uterino al final del embarazo es muy elevado (500-700 ml/min), comprometiendo casi el 15% del gasto cardiaco, lo que implica que el riesgo de sangrado masivo puede ser importante.



Fig\_1: Doppler pulsado de flujo en cordón umbilical y placenta.

El sangrado uterino, tras la separación placentaria, es controlado mediante:

- La contracción del miometrio, que produce hemostasia mecánica sobre los vasos que suplían el flujo placentario.
- La activación de factores hemostáticos locales (factor tisular, inhibidor de la activación del plasminógeno tipo I) y de la coagulación sistémica.

La HPP aparece cuando se alteran cualquiera de los mecanismos anteriores o ambos a la vez. Igualmente es posible que tenga lugar en el trauma asociado al proceso de parto.

### 3. Etiología y Factores de riesgo

El incremento de la incidencia de HPP en la última década está relacionado con el incremento de la edad materna, de la tasa de inducciones maternas, del porcentaje de cesáreas y del incremento de co-morbilidad asociada a la mayor edad materna.

La etiología de la HPP está fundamentalmente relacionada con la atonía uterina, responsable del 79% de los casos<sup>7</sup>, correspondiendo el resto a alteraciones del tejido, hemostásicas o traumáticas (Tabla\_3).

	Etiología	Factores de riesgo
<b>TONO</b> <b>Atonía uterina</b>	<b>Sobredistensión uterina</b>	Gestación múltiple Polihidramnios Hidrocefalia Malformaciones Macrosomía
	<b>Agotamiento musculatura uterina</b>	Parto prolongado Multiparidad
	<b>Infección</b>	Rotura Prematura de Membranas prolongada
	<b>Anomalías uterinas</b>	Miomas uterinos Placenta previa
	<b>Fármacos útero-relajantes</b>	Betamiméticos Nifedipino SO <sub>4</sub> Mg Anestésicos
<b>TRAUMA</b>	<b>Laceración cérvico-vaginal</b>	Parto instrumentado Parto precipitado Episiotomía
	<b>Prolongación histerotomía</b>	Malformación fetal Manipulación intrauterina fetal
	<b>Rotura uterina</b>	Cirugía uterina previa
	<b>Inversión uterina</b>	Placenta fúndica Tracción del cordón
<b>TEJIDO</b>	<b>Retención de restos placentarios</b>	Cirugía uterina previa
	<b>Alumbramiento incompleto</b>	Anomalías placentarias
<b>TROMBINA</b>	<b>Alteración de la coagulación preexistente</b>	Hemofilia Hipofibrinogenemia Enfermedad de Von Willebrand
	<b>Alteración adquirida durante la gestación</b>	PTI* CID* Síndrome de HELLP ELA* DPPNI* Anticoagulantes

\*PTI: Púrpura Trombopénica Autoinmune. \*CID: Coagulación intravascular diseminada. \*ELA: Esclerosis lateral amiotrófica. \*DPPNI: Desprendimiento prematuro de placenta normalmente insertada.

**Tabla\_3: Etiología de la HPP.**

Su morbi-mortalidad es evitable en parte, siendo especialmente importante la prevención y el diagnóstico precoz para establecer un tratamiento rápido y adecuado.

En la estrategia de prevención, es especialmente relevante la identificación de los factores de riesgo predisponentes (Tabla\_4) y la adopción de medidas en las pacientes de riesgo.

<i>Causas Pre-Parto</i>	Factor desencadenante	Odds Ratio IC 99%
Desprendimiento placenta	Trombina	13 (7,61 - 12,9)
Placenta previa conocida	Tono	12 (7,17 - 23)
Embarazo múltiple	Tono	5 (3 - 6,6)
Preeclampsia	Trombina	4
HPP previa	Tono	3
Origen étnico asiático	Tono	2 (1,48 - 2,12)
Obesidad IMC>35	Tono	2 (1,24 - 2,17)
Anemia <9 g/dl	----	2 (1,63 - 3,15)
<i>Causas Intra-parto</i>	Factor desencadenante	Odds Ratio IC 99%
Cesárea emergente/urgente	Trauma	4 (3,28 - 3,95)
Cesárea electiva	Trauma	2 (2,18 - 2,80)
Inducción trabajo de parto	----	2 (1,67 - 2,96)
Retención placenta	Tejido	5 (3,36 - 7,87)
Episiotomía medio-lateral	Trauma	5
Parto instrumentado	Trauma	2 (1,56 - 2,07)
Trabajo parto prolongado >12 h	Tono	2
Feto >4 Kg	Tono/Trauma	2 (1,38 - 2,60)
Fiebre en trabajo de parto	Trombina	2
Edad (>40 años, no multipara)	Tono	1-4 (1,16 - 1,74)

Tabla\_4: Factores de riesgo ante-parto.

De todos los factores anteriores, solo la **placenta previa** y el **desprendimiento prematuro de placenta** poseen suficiente odds ratio para establecer estrategias preventivas, por lo que el screening antenatal para HPP se establece mediante la identificación de:

- Anomalías en la placentación (ácreta, pércrta, íncrta).
- Cicatrices uterinas previas, en especial si existe cesárea previa.
- Placenta previa, sobre todo si hay cesárea anterior.

La **retención de la placenta** es la segunda causa de sangrado, y suele estar asociada a atonía uterina, por lo que el tratamiento implica la utilización de oxitocina y la extracción manual de la placenta. En ocasiones, requiere relajación uterina mediante nitroglicerina.

Las **laceraciones del canal cervical** son la tercera causa de HPP y suelen estar asociadas a edad materna avanzada, macrosomía fetal, episiotomía y parto instrumental.

La **rotura uterina** es una rara causa de hemorragia pero catastrófica para el feto y la madre. El diagnóstico de sospecha se basa en la presencia de dolor abdominal intenso intraparto con alteración del electrocardiotocograma fetal con o sin sangrado vaginal. Es fundamental realizar una laparotomía emergente para facilitar la resucitación materna y fetal.

**No obstante, solo en el 10% de las situaciones es posible predecir la HPP.<sup>8</sup>**

### 3.1. Desprendimiento prematuro de placenta

Separación parcial o total de la placenta y el útero, comprometiendo el intercambio materno-fetal, resultado de una lesión isquémica o traumática de la decidua, con disrupción vascular y sangrado, que se extiende por el plano decidual, produciendo el desprendimiento de la placenta y la acumulación de sangre retroplacentaria.

- Incidencia de 3-10/10000 nacimientos, es responsable del 11-14% muertes fetales.
- El 70% de los desprendimientos prematuros de placenta, ocurren en embarazos de bajo riesgo.

<b>Edad materna &gt;35 años</b>	(OR 1,3-2,6)	<b>Cocaína</b>	(OR 3,9-8,6)
<b>Hipertensión materna</b>	(OR 1,8-2,4)	<b>Tabaco</b>	(OR 1,5-2,5)
<b>Diabetes Gestacional</b>	(OR 2,7)	<b>Trombofilia</b>	(OR 1,4-7,7)
<b>Anomalía uterina</b>	(OR 8,1)	<b>Cesárea previa</b>	(OR 1,3-2,4)
<b>Preeclampsia</b>	(OR 1,9-2,5)	<b>Infección intrauterina</b>	(OR 2,5-3,3)
<b>Placenta previa</b>	(OR 3,2-5,7)	<b>Rotura prematura membranas</b>	(OR 1,8-5,9)

**Tabla\_5: Factores de riesgo de abrupto placentario<sup>9</sup>.**

### 3.2. Placenta previa

Implantación anómala de la placenta, obstruyendo total o parcialmente el orificio cervical. La distancia entre la placenta y el orificio cervical, parece ser un factor de riesgo independiente de hemorragia obstétrica severa.<sup>10</sup>

En función de la distancia entre la placenta y el orificio cervical se distinguen:

- **Placenta previa total:** Cubre completamente el orificio cervical.
- **Placenta previa parcial:** Cubre parcialmente el orificio cervical.
- **Placenta previa marginal:** Se localiza cerca pero no cubre el orificio cervical.
- **Placenta baja:** El borde placentario se sitúa en la proximidad del orificio cervical.

La ruptura de los espacios intervellous y el desprendimiento parcial, originan un sangrado vaginal sin dolor, causando complicaciones en el 0,5% embarazos.

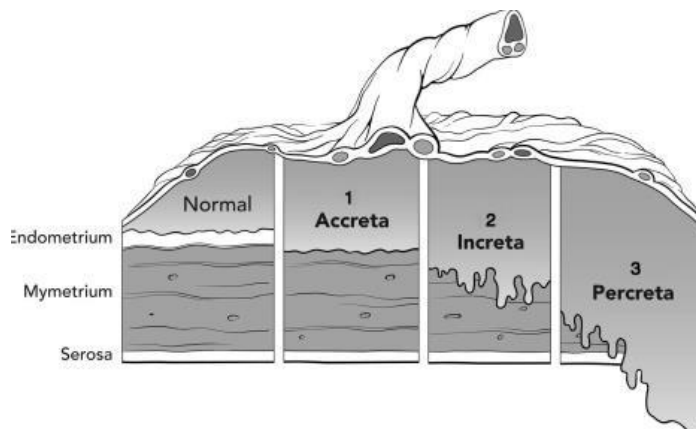
Los **factores de riesgo** de placenta previa son:

- Cirugía uterina previa (cesárea, miomas...).
- Placenta previa en embarazo anterior.
- Multiparidad.
- Tabaco.
- Edad avanzada materna.

### 3.3. Placenta ácreta, íncrета, pércreta

La alteración de la inserción de la placenta respecto a la pared uterina puede originar:

- **Placenta ácreta:** Las vellosidades coriónicas no se limitan a la decidua, sino que se extienden al miometrio.
- **Placenta íncrета:** Las vellosidades penetran en el miometrio.
- **Placenta pércreta:** Las vellosidades sobrepasan el miometrio.



Fig\_2: Anomalías placentación.

La desinserción de la placenta anormalmente implantada puede desencadenar un cuadro de hemorragia obstétrica severa, además de otras complicaciones como:

- Daño en los órganos vecinos: Vejiga, uréteres, útero.
- Histerectomía de rescate por hemorragia obstétrica severa.
- Daño de las estructuras nerviosas vecinas: Plexo hipogástrico.
- Embolismo de líquido amniótico.
- Coagulación intravascular diseminada.
- Distrés respiratorio agudo.

Defectos en la re-epitelización de la cicatriz uterina previa, parecen estar en la base patogénica de la placentación anormal. Si añadimos el incremento de las cesáreas previas, así como de las técnicas de fertilización in vitro, el resultado es un incremento de presentación de placenta ácretas (3 de cada 1000 nacimientos) en nuestro entorno.

**La placenta ácreta es el factor de riesgo individual más importante para la histerectomía emergente, siendo responsable del 33-50% del total.<sup>11</sup>**

### 3.4. Embarazo múltiple

El embarazo múltiple constituye un factor de riesgo de morbi-mortalidad materna. Se ha relacionado con un aumento de la incidencia de preeclampsia y eclampsia, parto prematuro, anemia, infección del tracto urinario, endometritis puerperal, parto por cesárea, y hemorragia postparto.<sup>12</sup>

En concreto, la hemorragia postparto es más común en las gestaciones múltiples debido a la sobredistensión uterina que altera la contractibilidad uterina y aumenta el riesgo de atonía uterina, causa más frecuente de la HPP.

Por otra parte, en este tipo de gestaciones existe un aumento del volumen y flujo sanguíneo puesto que soporta mayor cantidad de tejido placentario y fetal. A pesar de ello, la hemorragia postparto solo ocurre en un pequeño porcentaje de los embarazos múltiples.<sup>13</sup>

Blitz et al<sup>13</sup> identificaron una serie de factores de riesgo asociados a un aumento de la incidencia de HPP en embarazo gemelar (Tabla\_6):

Característica	Odds Ratio	95% CI
Nuliparidad	2.144	1.076-4.272
Diabetes gestacional o pregestacional	2.580	1.260-5.284
Sulfato de magnesio	2.412	1.282-4.537
Hematocrito < 30%	4.661	2.373-9.157
Plaquetas < 100.000 ul	11.157	4.836-25.741
Anestesia general	5.637	2.068-15.362

Tabla\_6: Factores de riesgo HPP asociados a embarazo gemelar<sup>13</sup>:

Otro factor que está asociado a un incremento de la incidencia de HPP en los embarazos gemelares, es la realización de técnicas de reproducción asistida<sup>14</sup>, aunque desconocemos si es un factor causal o resultado de una asociación entre gemelaridad y fecundación in vitro.

Los trastornos hipertensivos del embarazo y los embarazos superiores a >39 semanas de edad gestacional (SEG) también se han asociado con un aumento de hemorragia postparto en gestantes con embarazo gemelar.<sup>15</sup>

Finalmente, la realización de cesáreas, especialmente después del trabajo de parto, incrementa la odds ratio de hemorragia postparto en el embarazo gemelar<sup>16</sup> en comparación con el parto vaginal espontáneo.

## 4. Control etiológico del sangrado

### 4.1. Atonía uterina

Dado que el 79% de las HPP están relacionadas con la atonía uterina,<sup>7</sup> la identificación de la misma y su tratamiento es fundamental en el manejo del tercer estadio del parto para evitar la hemorragia.

Puede estar originada por:

- **Sobredistensión uterina** en casos de embarazo múltiple, macrosomía o polihidramnios.

En el embarazo gemelar, objeto de nuestro estudio, hay un riesgo incrementado de hemorragia postparto sobre todo si son nulíparas, si han tenido trastornos hipertensivos durante el embarazo, diabetes gestacional o pregestacional, parto por cesárea y administración de anestesia general o sulfato de magnesio intraparto.<sup>16</sup>

- **Un agotamiento del miometrio** a raíz de un parto prolongado, rápido o múltiple.
- **Una infección intraamniótica**, siendo los factores de riesgo más importantes la fiebre durante el parto o la rotura prematura de membranas prolongada.
- **Una alteración anatómica o funcional del útero** debido a placenta previa, miomas o anomalías uterinas.

La prevención de la hemorragia postparto es el aspecto fundamental, para lo cual es preciso identificar posibles factores de riesgo de hemorragia postparto, si bien, hasta un 20% tienen lugar en mujeres sin ningún factor de riesgo.<sup>13</sup>

El manejo activo de la tercera etapa del parto<sup>17</sup> es el factor fundamental para el control de la atonía uterina y consiste en:

- Administración de fármacos uterotónicos.
- Clampado temprano del cordón umbilical.
- Tracción controlada del cordón umbilical.

Fármaco	Elección	Dosis	Efectos adversos
Oxitocina	1º	10-20 ui/h/IV	Hipotensión, náuseas, vómitos, angor, infarto
Carbertocina	1º	100 ugr/IV	Hipotensión, náuseas, vómitos, angor, infarto
Ergometrina	1º	200 ugr/IM	Hipertensión. Contraindicado en preeclampsia
Carbaprost	2º	250 ugr/IM	Broncoespasmo, edema pulmonar
Misoprostol	1º	200-1000 gr/Rectal	Disritmias
Sulprostona	2º	120-1500 ugr/h/IV	Diarrea, cefalea, edema pulmón, angor, infarto

Tabla\_7: Fármacos uterotónicos usados en el control de la HPP.



## 4.2 Otras causas

La **retención de la placenta** es la segunda causa de sangrado, y suele estar asociada a atonía uterina, por lo que el tratamiento implica la utilización de oxitocina y la extracción manual de la placenta. En ocasiones, requiere relajación uterina mediante nitroglicerina.

Las **laceraciones del canal cervical** son la tercera causa de HPP, y suelen estar asociadas a edad materna avanzada, macrosomía fetal, episiotomía y parto instrumental.

La **rotura uterina** es una rara causa de hemorragia, pero catastrófica para el feto y la madre. El diagnóstico de sospecha en presencia de dolor abdominal intenso intraparto con alteración del electrocardiotocograma fetal con/sin sangrado vaginal. Es fundamental realizar una laparotomía emergente para facilitar la resucitación materna y fetal.

Diversas técnicas quirúrgicas han sido utilizadas para controlar el sangrado e intentar preservar la fertilidad en el curso de la HPP (Tabla\_8).

Técnica	Éxito	Ventajas
Balón uterino	84%	Taponamiento de fácil inserción. Rápida identificación de fallos.
Suturas de compresión uterinas: B de Lynch	92%	Fácil de realizar. Rápida comprobación de efectividad.
Ligadura arteria uterina o arteria iliaca interna	84%	La ligadura de la arteria uterina es más accesible, simple y de bajo riesgo La ligadura de la arteria iliaca interna es más difícil de realizar.
Embolización arteria uterina		Requiere experiencia y estabilidad hemodinámica.
Histerectomía		Precisa en el 10-24% HPP.

Tabla\_8: Técnica quirúrgicas control HPP.

La primera línea de tratamiento de la HPP se basa en el uso de fármacos uterotónicos principalmente la oxitocina, puesto que la atonía uterina es la causa más frecuente de dicha entidad. Sin embargo, en aquellas situaciones que no cedan con el uso de uterotónicos, existen otras alternativas expuestas a continuación:

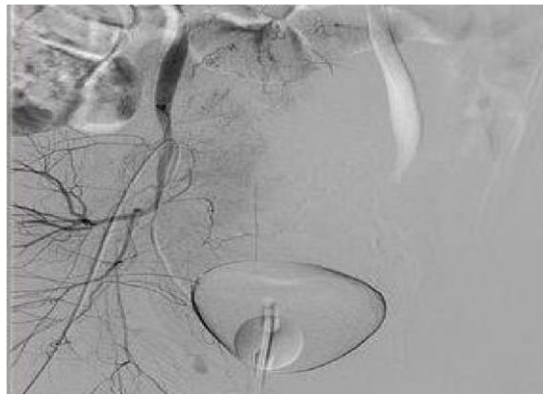
**Taponamiento mediante el balón de Bakri**, el cual realiza una compresión mecánica. Este dispositivo se debe retirar a las 24 horas por lo que principalmente se usa como una medida temporal hasta que se realice una medida correctora más agresiva.<sup>18</sup>



Fig\_3: Balón uterino de Bakri.



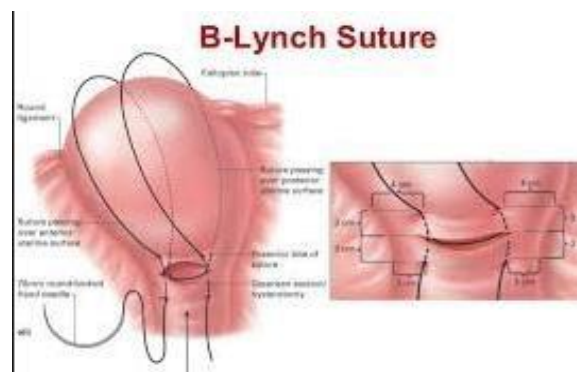
**Embolización de la arteria uterina** en pacientes que se encuentran hemodinámicamente estables. Tiene una alta eficacia si se realiza por personal experimentado y además favorece la retención de útero en el interior y la preservación de la fertilidad.<sup>19</sup>



**Fig\_4: Radioscopia de embolización uterina.**

Si las técnicas previamente escritas no resuelven la hemorragia, el siguiente paso consiste en el manejo quirúrgico a través de la realización en primer lugar, de una laparotomía exploratoria.

Una de las técnicas más utilizadas es la **ligadura arterial de las arterias uterinas**, la cual presenta una eficacia alrededor del 90%. Otra técnica utilizada con una efectividad similar a las técnicas de taponamiento es la **sutura B-Lynch**, que consiste en la sutura desde el fondo uterino hasta el cérvix favoreciendo la compresión mecánica.<sup>20</sup>



**Fig\_5: Suturas B de Lynch: técnica**

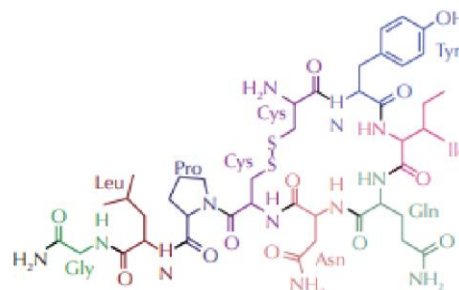
En última instancia, cuando todas las medidas previas fracasan se propone como tratamiento definitivo la **histerectomía total con conservación de los anejos**. Sin embargo, esta técnica no está exenta de complicaciones ya que puede producir daño en la vejiga, en los uréteres y la consecuente infertilidad.<sup>21</sup>

## 5. Análisis efectividad/eficiencia de los uterotónicos

### 5.1 Uterotónicos: Oxitocina versus Carbetocina

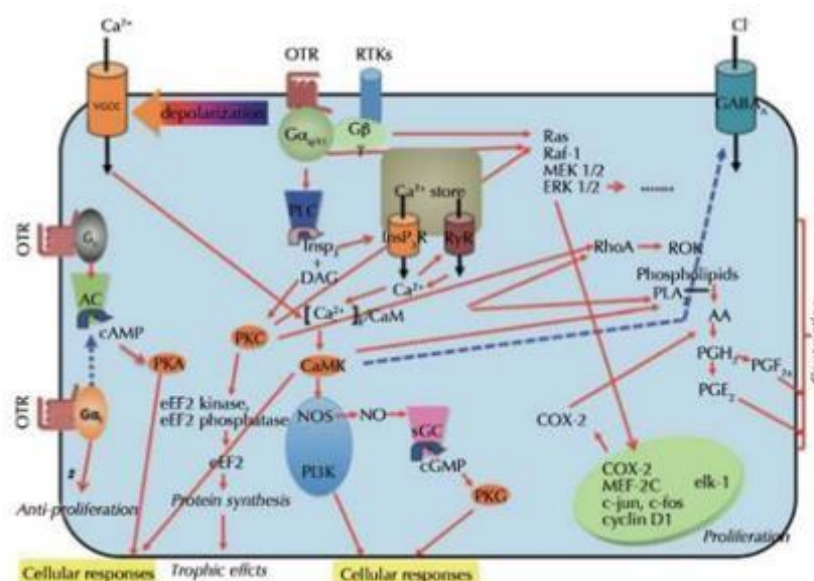
La utilización de fármacos uterotónicos para el manejo del tercer estadio del parto<sup>17</sup>, es el procedimiento que mejores resultados ha producido para el control de la hemorragia puerperal, reduciendo el riesgo de la misma en orden del 50-60%. La Green-Top Guideline 52 del RCOG<sup>7</sup> para el manejo y prevención de la hemorragia postparto indica que en el manejo de la gestante sometida a cesárea, debe administrarse un bolo de oxitocina 5 ui IV.

**Oxitocina** es un nonapéptido sintetizado fundamentalmente por las neuronas magnocelulares situadas en el núcleo supraóptico y paraventricular del hipotálamo, y en menor medida por la decidua uterina, el cuerpo lúteo, la placenta o los testículos en el varón.



Fig\_6: Estructura molecular oxitocina.

Actúa a través del receptor de la oxitocina (OTR), perteneciente a la familia de las proteínas G (GPCR) (Fig\_7). A través de la G-alfa q/11, hidroliza la fosfoinositida-bis-fosfato (PIP2) en inositol-tri-fosfato (IP3) y diacilglicerol (DAG). Dichas moléculas activan los canales de calcio voltaje dependientes favoreciendo la salida de calcio del retículo sarcoplásmico al citoplasma para su unión con la calmodulina y generar la contracción muscular.<sup>22</sup>



La activación del receptor de oxitocina (receptores específicos de oxitocina) conduce a tres mecanismos diferentes de unión a las proteínas GTP. El mecanismo principal está mediado por el camino de ida  $G_q/11$ . Cuando la oxitocina se une a receptores específicos de oxitocina, se activa  $G_q/11$  y luego fosfolipasa C (PLC), que induce la escisión de PIP2 a inositoltrifosfato ( $InsP_3$ ) y diacilglicerol (DAG).  $InsP_3$  induce la liberación de  $Ca^{2+}$  de los depósitos de  $Ca^{2+}$  a través de  $InsP_3R$  y, en algunas células, a causa del  $Ca^{2+}$  induce la liberación de  $Ca^{2+}$  (CICR) a través del receptor de rianodina (RyR). La activación de  $G_i$  también provoca la despolarización de la membrana\*, que, a su vez, activa canales de calcio (VGCCs) y luego da la entrada a  $Ca^{2+}$  a través VGCCs.

Fig\_7: Activación del receptor de la oxitocina.

Su efecto inicial es muy rápido, comienza a hacer efecto a los 3-5 minutos y se caracteriza por una durabilidad de unos 40 minutos aproximadamente. Tiene una vida media de 3-10 minutos, lo que hace necesario un aporte continuo de oxitocina para mantener el tono uterino.

El metabolismo se lleva a cabo en el hígado, en el plasma y en un pequeño porcentaje, en las glándulas mamarias por la oxitocinasas. Por otra parte, se elimina por vía biliar y renal.

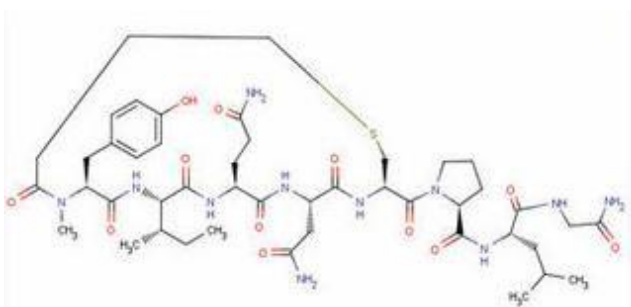
Sin embargo, la guía de Práctica Clínica de la SOGC Canadiense<sup>23</sup> indica que si bien oxitocina 5-10 unidades internacionales corresponden a la pauta de elección para la prevención de HPP en el parto vaginal, en caso de cesárea electiva debe considerarse introducir carbetocina 100 ug IV como pauta de elección para la prevención de la HPP y disminuir la necesidad de uso de uterotónicos adicionales.

La **carbetocina** es un análogo sintético de la oxitocina de larga duración.<sup>24</sup>

Está formado por ocho péptidos y se caracteriza por tener un grupo amino terminal que le protege de la aminopeptidasa, y un grupo metileno en lugar del puente de disulfuro de la oxitocina que evita la degradación por la disulfidasa y oxidorreductasa.

**Fig\_8: Estructura molecular carbetocina.**

Actúa como agonista de los receptores periféricos de oxitocina especialmente en el miometrio. Se une a los receptores de oxitocina favoreciendo la activación del inositol-trifosfato y consecuentemente la contracción muscular del miometrio, a través de la salida de calcio del retículo sarcoplásmico y activación de los canales de calcio dependientes de voltaje.



En una reciente revisión de las principales guías internacionales<sup>28</sup> para el tratamiento y prevención de la HPP, se observa que la carbetocina está solamente presente en la Guidelines de UK (RCOG), Canadá (SCOG), y de la OMS pero sigue siendo la oxitocina (IV o IM) el fármaco de referencia para la prevención de la hemorragia en la cesárea, señalando que la carbetocina es igualmente eficaz, que reduce la necesidad de uterotónicos adicionales, pero no modifica la incidencia de HPP, lo que es igualmente aplicable al parto vía vaginal.

Dado que la carbetocina es sustancialmente más cara<sup>29</sup>, existe una clara controversia entre la relación coste-efectividad de este fármaco<sup>30</sup> frente a oxitocina, lo que ha dado lugar a diferentes ensayos para dilucidar su efectividad real.

## 5.2. Estudios comparativos coste-efectividad oxitocina/carbetocina

Dada la potencialidad de la carbetocina como agente uterotónico efectivo para el tratamiento y prevención de la HPP, con un perfil farmacocinético más favorable, se han realizado diversos estudios en diferentes países, para analizar la relación coste-efectividad de la carbetocina versus la oxitocina en diferentes entornos sociosanitarios.

Entre los estudios que han abordado el análisis comparativo en el contexto de gestante con embarazo gemelar sometida a cesárea, podemos destacar:

**Seow et al**<sup>31</sup> realizaron un estudio observacional prospectivo incluyendo 64 gestantes con embarazos inducidos mediante FIVTE divididas en función del tratamiento con carbetocina (100 ug IV) o perfusión con oxitocina (10 ui/500 ml SSF/ 125 ml/h). Los resultados revelaron que la pérdida de sangre fue menor en el grupo de la carbetocina pero no de forma significativa, al igual que el tiempo de la cirugía y el uso de uterotónicos adicionales. Tampoco encontraron diferencias significativas en relación a la caída de la hemoglobina pre y postparto, y aunque las necesidades de uterotónicos adicionales fueron superiores en el grupo oxitocina (23%) que en el de carbetocina (8%), no alcanzó una significación estadística. Concluyen los autores que al menos la carbetocina es igual de efectiva que la oxitocina, y posiblemente reduzca el sangrado con menor probabilidad de necesitar transfusión adicional.

Maternal outcome of the control and study groups.

	Control group	Study group	P
Fetal body weight 1 (gm)	2157 ± 484	2190 ± 477	0.79
Fetal body weight 2 (gm)	2272 ± 486	2284 ± 490	0.93
Operative time (min)	49.9 ± 13.8	40.8 ± 7.1	<b>0.001</b>
Blood loss (cc) during operation	922.8 ± 430	871 ± 305	0.06
Lochia (cc) 2 h after operation	150 ± 50	125 ± 25	0.12
Hemoglobin (Hb) before operation (gm/dl)	11.7 ± 1.7	11.5 ± 1.5	0.61
Hb 24 h after operation	10.0 ± 1.7	9.9 ± 1.5	0.71
Drops of Hb	1.7 ± 1.5	1.6 ± 1.4	0.89
Incidence of blood transfusion	10.3% (4/39)	0%	0.098
Heart rate (beats/min)	75 ± 25	112 ± 35	<b>0.002</b>
Need for additional uterotonic agents	23.1% (9/39)	8% (2/25)	0.12



Por su parte, **Sotillo et al**<sup>32</sup> realizaron otro estudio observacional prospectivo con 166 embarazos gemelares finalizados mediante cesárea, comparando carbetocina (100 ug/EV) frente a oxitocina (20ui/500 ml SSF en 15 min). Los resultados revelaron que la pérdida de sangre fue menor en el grupo de la carbetocina, siendo significativa la variación entre la hemoglobina y hematocrito pre y postparto que fue menor en el grupo de mujeres que recibió carbetocina (1,7% vs 1,2%) y (5% vs 3,7% respectivamente).

En conjunto, se redujeron las necesidades de tratamientos adicionales, tanto de transfusiones (9.3% vs 1.3%) como de la anemia postparto (16.3% vs 3.8%). Concluyen los autores que la carbetocina es más efectiva que la oxitocina en la prevención de HPP en los embarazos gemelares realizados por cesárea, dos factores de riesgo importantes de esta entidad.

	Control group (oxytocin)	Study group (carbetocin)	p Value
Operative time (min)	40.1 ± 23.2	38.7 ± 12	.62
Blood loss during operation (ml)	682 ± 325	629 ± 285	.27
Hemoglobin Mean before operation (g/dl)	12.5 ± 1.4	12.4 ± 1	.52
Mean after operation (g/dl)	10.9 ± 1.7	11.2 ± 1.2	.21
Mean fall (g/dl)	1.7 ± 0.9	1.2 ± 0.9	.02
Hematocrit Mean before operation	37.1 ± 5.3	37.2 ± 2.7	.79
Mean after operation	32.5 ± 5.1	33.7 ± 3.7	.09
Mean fall	5 ± 4.1	3.7 ± 3	.03
Needs of additional uterotonics agents (n, %)	7 (8.1%)	3 (3.8%)	.23
Intravenous iron therapy	6 (7%)	3 (3.8%)	.49
Blood transfusions	8 (9.3%)	1 (1.3%)	.03
Anemia treatment* (n, %)	14 (16.3%)	3 (3.8%)	.009
Any treatment* (n, %)	17 (19.8%)	6 (7.5%)	.02

**Kansouh et al**<sup>33</sup> realizaron otro estudio observacional prospectivo con 175 embarazos gemelares finalizados mediante cesárea, comparando carbetocina (100 ug/EV) frente a oxitocina (10ui/500 ml SSF a 85 ml/h). Los resultados revelaron que la pérdida de sangre fue menor en el grupo de la carbetocina, al igual que la necesidad de transfusión o uterotónicos adicionales y sin embargo, no fue significativa la variación entre la hemoglobina pre y postcesárea. En conjunto, la utilización de carbetocina condujo a mayores niveles de hemoglobina, menores pérdidas sanguíneas y menores necesidades transfusionales o de uterotónicos adicionales, comparada con la oxitocina.

	Carbetocin (n=90)	Oxytocin (n=85)	P
Weight of first twin (g)	1855±335	1795±325	0.81
Weight of second twin (g)	1980±338	1872±350	0.92
Amount of blood loss during CS (ml)	685±350	782.8±370	0.07
PPH (>1000 ml)	3 (3.33)	10 (11.76)	0.01
Incidence of blood transfusion	2 (2.22)	8 (9.41)	0.05
Uterine atony	25 (27.78)	33 (38.82)	0.05
Need for another uterotonic agents uterotonics	21 (23.33)	3 (35.29)	0.02
Hb 24 h after operation (g/dl)	10.4±1.1	9.9±1.2	0.69
Hb difference (g/ml)	0.9±0.2	1.2±0.2	0.87
Systolic blood pressure 2 h after CS (mmHg)	111.75±5.4	116.56±9.4	0.01
Diastolic blood pressure 2 h after CS (mmHg)	76.67±3.8	81.48±11.54	0.05

**Fahmy et al**<sup>34</sup> realizaron un estudio en 60 embarazos gemelares. La mitad fue tratada con 100 microgramos de carbetocina y la otra mitad con 20 unidades internacionales (ui) de oxitocina en 10 ml de salino. Los resultados indicaron que la contracción uterina fue mejor con el uso de carbetocina de manera significativa, al igual que la pérdida hemática, la necesidad de transfusión sanguínea y la administración de uterotónicos adicionales.

Concluyen los autores que la carbetocina en comparación con la oxitocina es superior para la prevención de la atonía uterina y el riesgo de hemorragia postparto en mujeres con embarazos gemelares.

Time	Group C (n = 30)	Group O (n = 30)	p-Value
Number of patients with reduced isoflurane concentration	5(16.7%)	15(50%)	< 0.001
Number of patients who need methergine	4(13.3%)	15(50%) one dose 10(33.3%) 2 doses	< 0.001
Number of patients who need blood transfusion	1(3.33%)	4(13.3%)	< 0.001
Blood loss (ml)	437 ± 45	721 ± 50	< 0.001

**Demetz et al**<sup>35</sup> realizaron un estudio retrospectivo con 63 gestantes gemelares sometidas a cesárea, comparando oxitocina (10 ui IV) frente carbetocina (100 ug IV). El objetivo del análisis fue conocer las diferencias de ambos fármacos con respecto a una pérdida de sangre mayor a 1500 ml, una reducción de la hemoglobina mayor a 4 g/dl, la necesidad de transfusión y/o de intervención quirúrgica urgente. No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables a estudio, por lo que no parece que la carbetocina sea superior a la oxitocina en la prevención de la HPP en el embarazo gemelar realizado por cesárea.

	Before (n = 24)	After "intention-to-treat" (total <sup>a</sup> ) (n = 39)	p	After per-protocol (carbetocin <sup>b</sup> ) (n = 27)	p
Blood loss (mL)	800 ± 790	720 ± 680	0.86	660 ± 430	0.69
Composite variable <sup>c</sup>	4 (16.7 %)	6 (15.4 %)	0.89	4 (14.8 %)	0.86
Hemorrhage ≥ 1,500 mL	3	2		1	
Blood transfusion	1	2		1	
Hemoglobin reduction ≥ 4 g/dL	1	2		2	
Embolization	1	–		–	
Emergency surgery	1	3		1	
Sulprostone	4 (16.7 %)	8 (20.5 %)	0.71	4 (14.8 %)	0.86
Cell-saver	1 (4.2 %)	3 (7.7 %)	0.58	2 (7.4 %)	0.63
Intravenous iron	2 (8.3 %)	3 (7.7 %)	0.93	3 (11.1 %)	0.74

**Behery et al**<sup>36</sup> realizaron un estudio prospectivo para comparar la efectividad de la carbetocina (100 ug IV) frente a la oxitocina (10 ui IV) en 180 pacientes obesas con un índice de masa corporal (IMC) superior a 30 kg/m<sup>2</sup> sometidas a cesárea emergente. La incidencia de hemorragia masiva (>1000 ml) fue mayor en el subgrupo oxitocina (13,3% vs 2,2%), lo mismo que la necesidad de uterotónicos de rescate (71% vs 2%). Igualmente la reducción de hemoglobina respecto a los valores previos fue significativamente mayor con oxitocina (1,74 vs 0,94) al igual que la necesidad de transfusión. Su resultado parece demostrar que carbetocina IV es superior a oxitocina IV en la prevención de la atonía y el sangrado.

	Carbetocin (n = 90)	Oxytocin (N = 90)	p value
Major primary postpartum hemorrhage	2 (2.22)	12 (13.33)	0.03*
Postpartum hemoglobin level, g/dl, mean (SD)	11.14 ± 1.76	10.8 ± 1.68	0.09
Uterine tone			
Soft	2 (2.22)	15 (15.55)	0.03*
Firm	22 (97.78)	75 (86.45)	
Need for additional uterotonics, n (%)	2 (2.22)	64 (71.11)	0.002**
Estimated blood loss	689 ± 580	1027 ± 659	0.002**
Need for blood transfusions, n (%)	0 (0)	14 (15.55)	0.04*
Hemoglobin difference (admission-postpartum), mean (SD), n (%)	1.74 (0.87)	0.94 (0.67)	0.03*
Adverse effect, n (%)	2 (2.22)	4 (4.44)	0.08

**Razali et al<sup>37</sup>** analizaron el efecto uterotónico de 100 ug IV de carbetocina frente a 10 ui IV de oxitocina, específicamente en cesáreas urgentes. Analizaron un total de 547 mujeres, 276 en el grupo de la carbetocina y 271 en el grupo de la oxitocina. Encontraron diferencias estadísticamente significativas en el uso de fármacos uterotónicos adicionales (57,2% vs 38,8%) favorables a la carbetocina pero a diferencia del anterior, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación a la pérdida de sangre ni a la caída de la hemoglobina.

	Carbetocin n=276	Oxytocin n=271	P value	RR (95% confidence interval)	NNth <sup>a</sup> (95% CI)
<b>Primary outcome</b>					
Additional uteronic	107 (38.8)	155 (57.2)	P < 0.001	0.68 (0.57–0.81)	6 (3.8–9.8)
<b>Secondary outcome</b>					
Type of additional uterotonics					
Oxytocin infusion only	91 (33.0)	143 (52.8)	P < 0.001	0.6 (0.51–0.76)	
Other uterotonics <sup>b</sup>	16 (5.8)	12 (4.4)	P = 0.47	1.3 (0.63–2.71)	
<b>Hemoglobin (g/dL)</b>					
Mean fall (SD)	1.2 (0.98)	1.3 (1.07)	P = 0.18		
<b>Hematocrit</b>					
Mean Fall (SD)	0.03 (0.03)	0.03 (0.02)	P = 0.61		
<b>Adverse outcome</b>					
Blood transfusion	6 (2.2)	10 (3.7)	P = 0.30	0.6 (0.22–1.6)	
Additional surgical intervention	0 (0.0)	1 (0.4)			
Cardiac arrhythmias	1 (0.4)	0 (0.0)			

**Whigham et al<sup>38</sup>**, estudiaron en un grupo de 114 gestantes sometidas a cesárea urgente, los efectos de aplicar 100 ug de carbetocina o 5 ui de oxitocina. Los autores no encontraron diferencias significativas entre ambos tratamientos, ni en la sangre perdida estimada, ni el descenso de hemoglobina, ni la necesidad de uterotónicos adicionales, que incluso fueron superiores en el grupo de la carbetocina (22,5% vs 13,2%), por lo que concluyen que no hay beneficios para promover la sustitución de carbetocina por oxitocina en la cesárea emergente.

	Carbetocin 100 IV (n = 59)	Oxytocin 5 IU (n = 53)	Statistics
Additional uterotonics, n (%)	13 (22.0%)	7 (13.2%)	p = 0.323
Estimated blood loss mL, mean	586 mL	561 mL	p = 0.591
Blood loss ≥ 1000 mL in theatre, women	6 women (10.2%)	5 women (9.4%)	-
Blood loss ≥ 1000 mL (total) in 24 h	7 women (11.9%)	8 women (15.1%)	-
Haemoglobin drop g/dL, mean	1.76 g/dL	1.82 g/dL	p = 0.784
Blood transfusion, women	1 woman (1.7%)	1 woman (1.9%)	-

**Osvaldo et al**<sup>39</sup> analizaron un total de 55 pacientes con preeclampsia severa con el objetivo de examinar la eficacia de la carbetocina (100 ug IV) frente a la oxitocina (20 ui IV). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas con respecto al uso de uterotónicos adicionales, los niveles de hemoglobina tras el parto ni el nivel de diuresis.

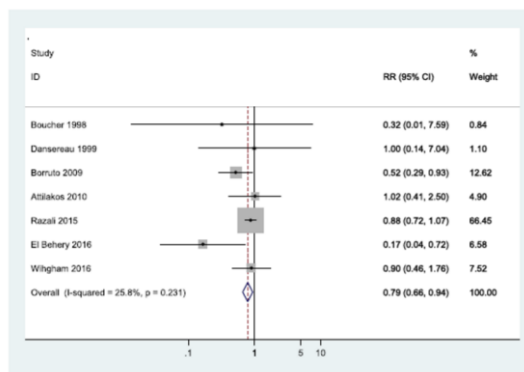
Concluyen los autores que la carbetocina es tan eficaz como la oxitocina en la prevención de la hemorragia postparto en mujeres con preeclampsia severa, sin producir alteraciones hemodinámicas y desencadenando pocos efectos secundarios.

	Carbetocin n = 26	Oxytocin n = 29	P
Need for additional uterotonics, n (%)	0 (0)	1 (3.4)	0.50
Need for blood transfusions, n (%)	0 (0)	3 (10.3)	0.13
Need for instrumental curettage of the uterine cavity, n (%)	2 (8)	4 (13.8)	0.41
Postpartum hemoglobin level, g/dL, mean (SD)	10.8 (1.68)	11.14 (1.76)	0.56
Hemoglobin difference (admission-postpartum), mean (SD)	1.24 (0.87)	1.41 (1.12)	0.81
Oliguria, n (%)	6 (23.1)	9 (31.0)	0.26

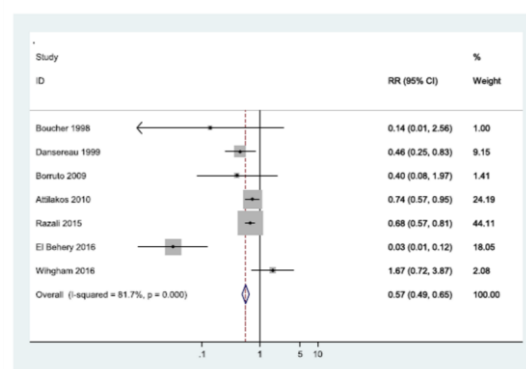
**Su et al**<sup>40</sup> realizaron un meta-análisis en 2012 en el que se comparó la eficacia de la carbetocina con respecto a otros uterotónicos en la prevención de la hemorragia postparto. Se incluyeron 11 estudios con un total de 2635 pacientes, de los cuales 6 comparaban la oxitocina frente a la carbetocina en cesáreas. En este grupo de pacientes, obtuvieron una disminución significativa del uso de uterotónicos adicionales en el grupo de la carbetocina. Sin embargo, no hallaron diferencias significativas con respecto a la necesidad de transfusión y la caída de la hemoglobina y el hematocrito.

**Voon et al**<sup>41</sup> realizaron un meta-análisis analizando la efectividad de la carbetocina frente a la oxitocina en la prevención de HPP en partos realizados por cesárea sobre un grupo de mujeres con factores de riesgo de sobredistensión uterina. En dicho análisis, se obtuvo en el grupo de la carbetocina una reducción del 20% de riesgo de hemorragia, así como una menor incidencia de transfusiones sanguíneas y uso de fármacos uterotónicos adicionales. La principal limitación radica en la elevada heterogeneidad de los estudios.

Postpartum hemorrhage; carbetocin vs oxytocin



Additional uterotonic use; carbetocin versus oxytocin





**Amornoetchakul et al<sup>42</sup>** llevaron a cabo un estudio aleatorizado triple ciego con 174 mujeres que recibieron oxitocina (5 ui IV) frente a 176 embarazadas a las cuales se les administró carbetocina (100 ug IV). Las variables que se midieron y los resultados obtenidos demostraron que la carbetocina es más efectiva en la reducción de la pérdida de sangre intraparto, la anemia postparto, la incidencia de HPP y el uso de uterotónicos adicionales en embarazos con al menos un factor de riesgo de hemorragia postparto.

	Reported values <sup>a</sup>		p value
	Oxytocin (n = 174)	Carbetocin (n = 176)	
Estimated blood loss (mL)	195.1 ± 146.2	146.7 ± 90.4	<0.01*
≥ 500 mL	11 (6.3%)	0 (0%)	<0.01*
Postpartum hematocrit (%)	34.6 ± 4.0	35.7 ± 3.8	0.01*
24-h postpartum hemoglobin (g/dL)	11.2 ± 1.4	11.6 ± 1.3	<0.01*
≤ 10 g/dL	32 (18.4%)	16 (9.1%)	0.01*
≤ 8 g/dL	6 (3.4%)	1 (0.6%)	0.07
Additional uterotonic agents	48 (27.6%)	16 (9.1%)	<0.01*
Side effects	9 (5.2%)	12 (6.8%)	0.52
Dizziness	3/9	6/12	
Headache	2/9	0/12	
Flushing	1/9	4/12	
Abdominal cramping	1/9	1/12	
Palpitation	1/9	3/12	
Nausea/vomiting	1/9	1/12	
Fainting	0/9	1/12	

**Attilakos et al<sup>43</sup>** igualmente compararon la cabertocina (100 ug IV) con la oxitocina (5 ui IV) y la necesidad de usar tratamiento uterotónico adicional en la prevención de la hemorragia postparto. Se estudiaron 338 parturientas por cesárea, 190 en cada brazo de estudio desde noviembre de 2006 hasta julio de 2007. Como resultado, necesitaron más uterotónicos adicionales el grupo oxitocina (45,5% vs 33,5) pero esas diferencias no fueron estadísticamente significativas, máximo la diferencia de precio de una ampolla en Reino Unido entre la carbetocina (17,64 libras) frente a la oxitocina (0,86 libras).

**Table 2.** Outcome data for the two study groups; frequencies and percentages shown unless stated otherwise

	Carbetocin (n = 188)	Oxytocin (n = 189)	Comparison
<b>Additional oxytocics</b>	63 (33.5%)	86 (45.5%)	RR 0.74 [95% CI 0.57-0.95] P = 0.023*
<b>Breakdown</b>			
5-10 IU oxytocin	21 (11.2%)	29 (15.3%)	Need for 'Other oxytocics':
Other oxytocics	42 (22.3%)	57 (30.2%)	RR 0.74 [95% CI 0.53-1.04] P = 0.11*
Oxytocin infusion	40 (21.3%)	55 (29.1%)	RR 0.73 [95% CI 0.51-1.04] P = 0.10*
<b>Additional oxytocics given for</b>			
PPH prophylaxis	43 (22.9%)	51 (27.0%)	Need for 'PPH treatment' RR 0.57
PPH treatment	20 (10.6%)	35 (18.5%)	[95% CI 0.35-0.96] P = 0.043*
<b>Estimated blood loss (ml)</b>			
Median (IQR)	500 (400-700)	500 (400-600)	P = 0.39**
(range)	(100-9000)	(200-1600)	
<b>Estimated blood loss &gt;1000 ml</b>	9 (4.8%; n = 186)	9 (4.8%)	
<b>Uterine tone, median (range)</b>	9 (1-10)	9 (1-10)	P = 0.14**
<b>Women transfused with blood</b>	4 (2.1%)	5 (2.6%)	P > 0.99**
<b>Haemoglobin (g/dl)</b>			
Mean (SD) before	12.0 (1.0)	12.1 (1.1; n = 188)	P = 0.84*** (P = 0.92****)
Mean (SD) after	10.4 (1.3; n = 183)	10.4 (1.3; n = 185)	
Mean fall****[95% CI]	1.6 [95% CI 1.5-1.8]	1.6 [95% CI 1.5-1.8]	
<b>Fundal height above umbilicus on day 1</b>	37 (19.7%)	32 (16.9%)	
<b>Secondary PPH</b>	0 (0%)	0 (0%)	
<b>Uterine tone on day 1, median (range)</b>	9 (5-10)	9 (7-10)	P = 0.73**

**Taheripanah et al<sup>44</sup>** estudiaron el efecto de la carbetocina (100 ug IV) frente a la oxitocina (30 ui/ 500 RL a 250 ml/h) en 220 gestantes sometidas a cesárea. Sus resultados indican que la carbetocina es más eficaz en la prevención del sangrado, disminuyendo la caída de hemoglobina y el volumen de sangrado.

	Oxytocin (n=110)	Carbetocin (n=110)	P <sup>a</sup> value*
Hgb drop changes (mg/dl)	2.05±1.2	1.1±1.01	0.010
Bleeding volume(mg/dl)	552.64±156	430.68±118	0.003
Additional uterotonic drug (mg)	2.36±0.4	1.1±0.3	0.033
Uterine height in 2hr (Cm)	19.18±1.6	18.42±1.3	0.000
Uterine height in 4 hrs (Cm)	18.28±1.2	17.4±1.1	0.000
Uterine height 24hrs (Cm)	17.14±1.1	16.4±1.08	0.00
Massage times (Seconds)	4.26±0.8	3.7±0.6	0.003
Pulse Rate(No.)	90.16±6.6	87.38±5.2	0.031
Respiratory rate (No./min)	17.34±1.3	17.82±1.8	0.033
Systolic Blood pressure(mmHg)	108.77±7.9	108.82±8.8	0.450

\*A probability value of less than 0.05 was considered significant.

\*T test was used.

**Kalafat et al<sup>45</sup>** realizaron un meta-análisis con 30 trials comparando ambos fármacos. Sus resultados inciden en que comparado con la oxitocina, la carbetocina reduce la necesidad de uterotónicos adicionales en caso de cesárea (RR 0.43), además de la posibilidad de transfusión (RR 0.57) en caso de pacientes de alto riesgo. Sin embargo, es similar si eliminamos los factores de riesgo en cesárea (RR 0.69) o en parto vaginal (RR 0.61).

**Lauwrie et al<sup>46</sup>** realizó un meta-análisis sobre el coste efectividad de diferentes uterotónicos en la prevención de la HPP en diferentes países. Los resultados fueron que en los partos vaginales, la oxitocina comparada con la carbetocina, el ratio incremental coste-efectividad (ICER) fue de 1193.58\$ US por hemorragia postparto mayor de 500 ml evitada y de 29464.19\$US por HPP mayor de 1000 ml evitada. En las cesáreas, la carbetocina se asoció a menores costes en comparación con el uso de misoprostol con oxitocina (el ICER fue de 2927.30 \$US con la carbetocina versus 114347.78\$US del misoprostol con la oxitocina). A pesar de ello, cuando no se consideraban los efectos adversos la segunda opción resultaba ser más costo-efectiva.

Otro estudio realizado por **Gil-Rojas et al<sup>47</sup>** con objetivo de analizar la relación coste-efectividad de la carbetocina en comparación con la oxitocina en mujeres con parto vaginal o cesárea con al menos un factor de riesgo de hemorragia como gestación múltiple, polihidramnios, parto prolongado, corioamnionitis, macrosomía e hidrocefalia. En los partos llevados a cabo por cesárea, la carbetocina resultó ser más costo-efectiva en la prevención de la hemorragia. Sin embargo, en el caso de los partos vaginales, la carbetocina siendo más efectiva, no es costo-eficiente.

Cost-utility					
	QALY	Cost	ΔQALY	Δ Cost	ICER (\$/QALY)
Carbetocin	0.9959	\$ 461.750	0.00337	(\$ 20,116)	Dominant
Oxytocin	0.9926	\$ 481.866			
Cost-effectiveness					
	Incidence PPH	Cost	Avoided events	Δ Cost	ICER (\$/Avoided PPH)
Carbetocin	0.230	\$ 461,750	0.212	(\$ 20,116)	(\$ 94,887)
Oxytocin	0.442	\$ 481,866			

**Indacochea et al<sup>48</sup>** también realizaron un análisis de coste-eficiencia de la carbetocina en comparación con la oxitocina para la prevención del riesgo de HPP en Perú. De acuerdo con su meta-análisis, las pacientes tratadas con carbetocina requieren menos agentes uterotónicos que las tratadas con oxitocina (RR: 0.64). El uso de carbetocina se relacionaba con menor número de hemorragias, menores transfusiones y costes añadidos, resultando un ICER estimado favorable de S/. 49,918 por QALY.

Variables	Carbetocin	Oxytocin
Hemorrhages	3.398	13.729
Transfusions	0.072	0.363
Cost of hemorrhage (\$/.)	758.06	3062.64
Cost of transfusion (\$/.)	93.91	808.25
Total costs (\$/.)	64,369.54	13,306.13
Total QALYs	833.88	832.86A

Number of hemorrhages for every 1000 patients.

Finalmente, **Van Der Nelson et al<sup>49</sup>** en su análisis aplicado al Reino Unido, obtuvieron que la aplicación de carbetocina estaba asociada con una reducción de 30 (88 vs 58) eventos hemorrágicos (>500ml) lo cual proporcionaba un ahorro de £27,518. En términos probabilísticos, la carbetocina tiene un 91.5% probabilidades de producir mejores resultados y un 69.4% de probabilidades que, además de más efectivo, sea más eficiente cuando se compara con la oxitocina.

## 6. Nuevos conceptos en el abordaje de la HPP

### 6.1. Escalas predictivas

Predecir el desarrollo de morbilidad y co-morbilidad asociada al paciente en general, y a la gestante en particular, ha sido objeto de denodados esfuerzos. Actualmente se recomienda el uso de una escala de detección precoz de deterioro clínico modificada para la paciente obstétrica, basada en las anomalías fisiológicas que preceden el deterioro clínico.

#### ESCALA DE ALERTA PRECOZ OBSTETRICA

Datos del paciente:

Prescrito por Dr:		Intervalo (horas):	
Fecha:			
Hora:			
Frecuencia Respiratoria	>30		>30
	21-30		21-30
	11-20		11-20
	0-10		0-10
Saturación O <sub>2</sub>	95-100%		95-100%
	<95%		<95%
Administración de O <sub>2</sub> (L/min.)		(L/min.)	
Temperatura	39		39
	38		38
	37		37
	36		36
	35		35
Frecuencia Cardíaca	170		170
	160		160
	150		150
	140		140
	130		130
	120		120
	110		110
	100		100
	90		90
	80		80
	70		70
Presión Sistólica	200		200
	190		190
	180		180
	170		170
	160		160
	150		150
	140		140
	130		130
	120		120
	110		110
	100		100
Presión Diastólica	90		90
	80		80
	70		70
	60		60
	50		50
	40		40
	130		130
	120		120
	110		110
	100		100
	90		90
80		80	
70		70	
60		60	
50		50	
40		40	
Orina	Si / No		Si / No
Proteinuria	Proteína ++ Proteína > ++		Proteína ++ Proteína > ++
Líquido amniótico	Claro / Rosa Verde		Claro / Rosa Verde
Respuesta neurológica	Alerta Voz Dolor No responde		Alerta Voz Dolor No responde
Escala de Dolor	0-1 2-3		0-1 2-3
Loquios	Normal Coágulos / Diluido / Maloliente		Normal Coágulos / Diluido / Maloliente
Mal aspecto	Si No		Si No
Nº total ambar			
Nº total rojo			

Fig \_9: Escala alerta precoz Obstétrica modificada.<sup>50</sup>

## MEOWS (Modified Early Obstetrics Warnig Score):

Es una escala designada específicamente para predecir el riesgo de muerte materna en UCI, con una sensibilidad del 89% y una especificidad del 79%, con un valor predictivo positivo del 39% y valor predictivo negativo de 98%.<sup>51</sup>

**Clinical Intensive Care National Audit and Research Center Obstetric Early Warning Score**

	3	2	1	Normal <sup>a</sup>	1	2	3
Systolic blood pressure, mm Hg	<80	80–89		90–139	140–149	150–159	≥160
Diastolic blood pressure, mm Hg				<90	90–99	100–109	≥110
Respiratory rate/min	<10			10–17	18–24	25–29	≥30
Heart rate/min	<60			60–110		111–149	≥150
%O <sub>2</sub> required to maintain SpO <sub>2</sub> ≥96%				Room air	24–39%		≥40%
Temperature, °C	<34.0		34.0–35.0	35.1–37.9	38.0–38.9		≥39
Conscience level				Alert <sup>b</sup>			Not alert <sup>c</sup>

Adapted.<sup>19</sup>

SpO<sub>2</sub>, oxygen saturation.

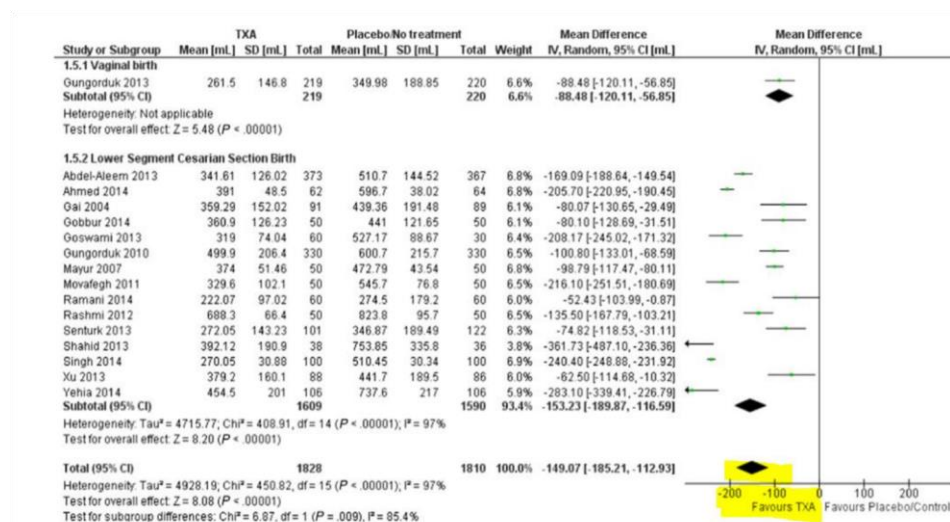
<sup>a</sup> Normal values do not count in score (value = 0); <sup>b</sup> Glasgow Comma Scale: 15; <sup>c</sup> Glasgow Comma Scale: 3–14.

**Fig\_10: Modified Early Obstetric Warning score.**

## 6.2. Ácido Tranexánico y Hemorragia Obstétrica Masiva (HOM)

El ácido tranexánico (TXA) es un fármaco antifibrinolítico que bloquea la conversión del plasminógeno en plasmina, evitando la lisis de fibrina, resultando en la estabilización del coágulo. El TXA consigue reducir la pérdida hemática, las necesidades de transfusión y la mortalidad en diferentes escenarios: cirugía cardíaca, hepática, trauma y raquis.

Del mismo modo, recientes meta-análisis<sup>52</sup> revelan que el empleo de TXA en la MOH se asocia a una disminución de la pérdida hemática de 149.1 ml [95% CI, 112.9-185.2].



**Fig\_11: Meta-análisis comparativo efecto TXA en pérdida hemática en HOM.**

Igualmente, se demuestra que la administración profiláctica de TXA se asocia con una reducción de la transfusión de concentrado de hematíes (CH) (OR = 0.28) [95% CI, 0.15-0.49] y del empleo de fármacos uterotónicos (OR, 0.45) [95% CI, 0.30-0.66].

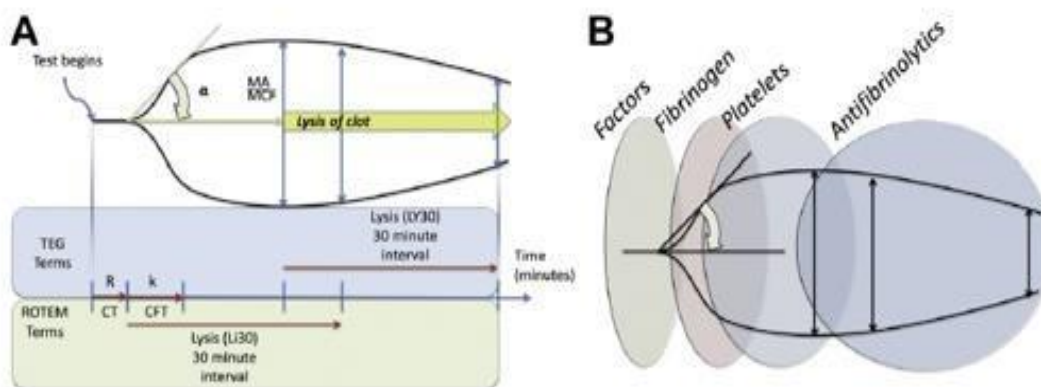
Dada la fisiopatología de la HPP, su bajo coste económico, y su buen perfil de seguridad, el empleo profiláctico de TXA está siendo introducido en los protocolos de tratamiento de la HPP.<sup>53</sup>

### 6.3. Nuevos test de Coagulación: Tromboelastografía (TEG)/ Tromboelastometría (ROTEM)

Las pruebas de laboratorio para determinar el estado de la coagulación (PTTa, TP, fibrinógeno) tienen importantes limitaciones en el contexto dinámico de la MOH. Por su lentitud, no reflejan el estado real de la coagulación, ni informan sobre la formación del coágulo.

El TEG y el ROTEM proporcionan una evaluación de la cinética de la formación del coágulo (Fig\_12), su estabilidad y consistencia, permitiendo determinar y cuantificar la etiología de las coagulopatías.<sup>54</sup>

- Trombocitopenia.
- Deficiencia de factores.
- Hiperfibrinogenemia.
- Hiperfibrinolisis.
- Efecto de la Heparina.



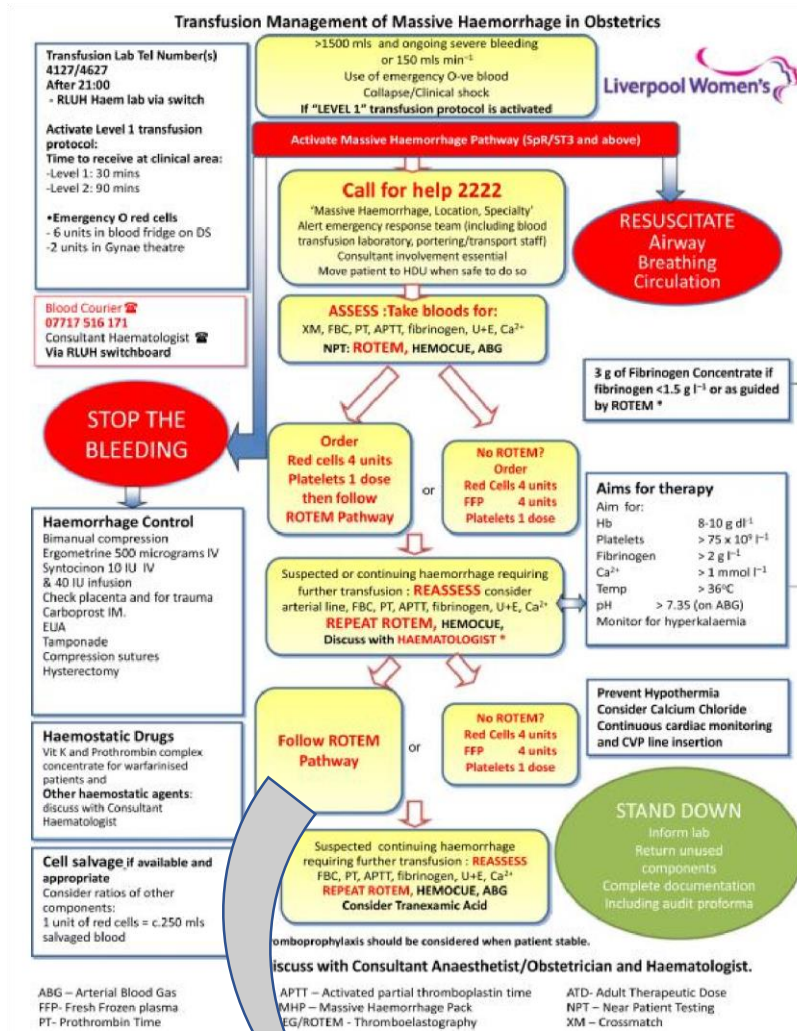
**Fig\_12: TEG/ ROTEM: Parámetros y representación gráfica.**

Las guías NICE indican que no hay suficiente evidencia para recomendar el uso rutinario de diagnósticos mediante TEG/ROTEM en la HPP.<sup>55</sup>

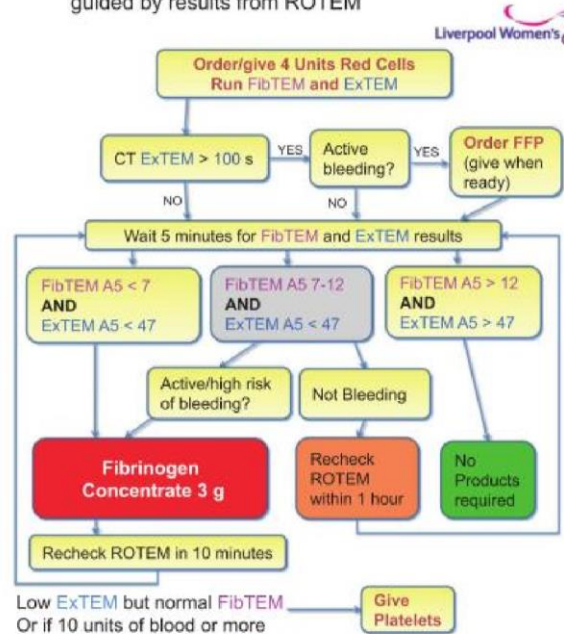
Sin embargo, en clínica, la monitorización de los cambios dinámicos en la coagulación mediante las determinaciones seriadas mediante ROTEM/TEG facilita el manejo clínico de la MOH, al mismo tiempo que optimiza el uso de productos sanguíneos, fibrinógeno, antifibrinolíticos o factores de coagulación<sup>56</sup>, por lo que ha sido introducido en los protocolos de tratamiento de la MOH en algunas instituciones (Fig\_13).



**Fig\_13: Protocolo tratamiento guiado por ROTEM de la Hemorragia Obstétrica Masiva: Liverpool Women's Hospital.**



**Protocol for Massive Obstetric Haemorrhage, guided by results from ROTEM**



## 6.4. Radiología Intervencionista preventiva y terapéutica

La embolización transcáteter de las arterias uterinas es uno de los tratamientos utilizados para el control de la HPP, generalmente utilizado cuando persiste el sangrado a pesar de la histerectomía o como alternativa a ella para intentar preservar la fertilidad.

El procedimiento tiene unas tasas de éxito alrededor del 80%<sup>57</sup>. Los fallos se asocian con transfusiones mayores de 10 CH (OR= 8.01) [95% CI 1.5-41.9] y necesidad de embolización de ambas arterias uterinas y ováricas (OR= 20.49) [95% CI 2.7-154.3].

En pacientes con placenta ácreta y placenta previa, se plantea el emplazamiento preventivo de catéteres en las arterias uterinas, previos a la cesárea programada, como medida profiláctica para prevenir o disminuir las pérdidas hemáticas. El principal riesgo asociado es la posibilidad de espasmo de las arterias uterinas, lo que supondría un compromiso fetal grave y la necesidad de una cesárea emergente en ese entorno.

## 6.5. Manejo de la HPP y Simulación

A pesar de los avances en el manejo médicos y obstétricos, los porcentajes de HPP siguen incrementándose, en consecuencia, las sociedades científicas desarrollan y recomiendan nuevos protocolos para su manejo.

Hay una creciente evidencia de la utilidad de las Checklist como ayudas cognitivas en la resolución de emergencias médicas. Se ha demostrado que los profesionales tienden a adherirse a los protocolos durante las fases críticas de las emergencias médicas cuando se utilizan Checklist o ayudas cognitivas<sup>58</sup>.

La Simulación médica es un entorno propicio para el entrenamiento en la resolución de emergencias, el entrenamiento de equipos multidisciplinares, así como un buen laboratorio para testar el grado de adherencia de los profesionales a las Checklist. (Fig\_14)

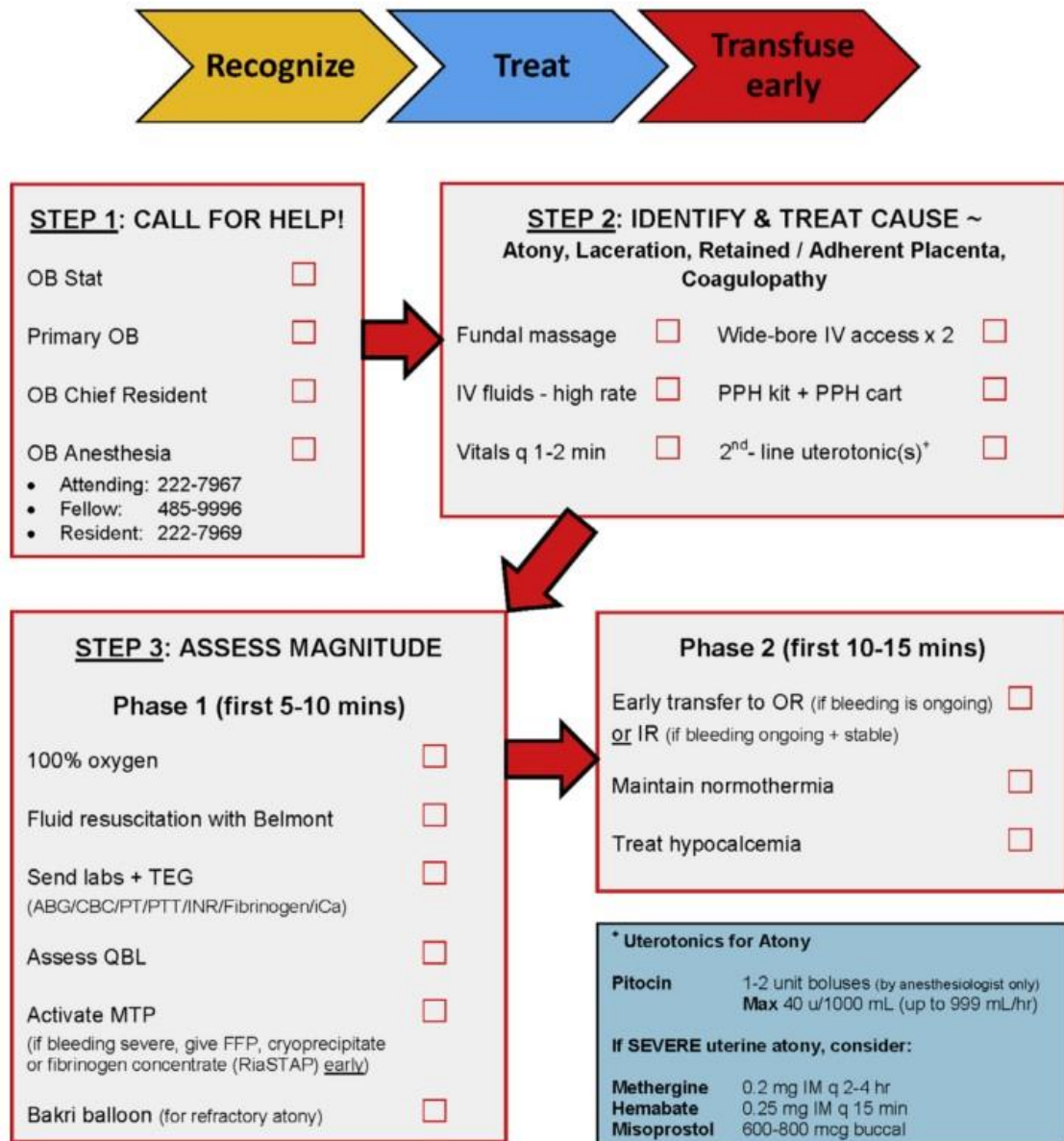


**Fig\_14: Simulación hemorragia obstétrica.**



Fig\_15: Checklist para el manejo inicial de la HPP.

## Checklist for Initial Management of PPH



**CALL FOR HELP IN ALL CASES**

## 7. Objetivos

Este trabajo va dirigido a determinar el manejo efectivo del tercer estadio del parto en gestantes con embarazo gemelar para reducir el riesgo de HPP.

Una hemorragia postparto excesiva o incontrolada incrementa el riesgo de comorbilidad asociada, desde necesidad de embolización, histerectomía, ingreso en UCI, fallo multiorgánico e incluso hasta la muerte de la gestante.

Pretendemos comparar la efectividad-eficiencia de la oxitocina y carbetocina, como agentes uterotónicos empleados en el manejo del tercer estadio del parto, en la prevención de la HPP, utilizando una cohorte de pacientes, embarazos gemelares finalizados mediante cesárea, las cuales representan el modelo fisiológico con factores incrementados de riesgo de HPP.

Podemos concretar nuestros objetivos en:

### 7.1. Objetivo primarios:

7.1.1. Pérdida estimada de sangre, definida como la diferencia entre los valores de hemoglobina y/o hematocrito pre-cesárea y los obtenidos a las 24 horas postcesárea, experimentada en cada tratamiento uterotónico.

7.1.2. Necesidades de agentes uterotónicos adicionales de rescate en las primeras 24 horas, para el control del sangrado.

7.1.3. Necesidades de productos sanguíneos adicionales para mantener la homeostasis materna tras la realización de una cesárea en gemelares.

### 7.2. Objetivos secundarios:

7.2.1. Diferencias en la declaración de códigos H.

7.2.2. Diferencias en las técnicas quirúrgicas de rescate.

7.2.3. Diferencias en la co-morbilidad asociada.

7.2.4. Diferencias en los días de ingreso hospitalario e ingresos en UCI.

7.2.5. Diferencias en el coste económico asociado al tratamiento.

## 8. Material y Métodos

### Diseño del estudio

Se realizó un estudio observacional retrospectivo de las pacientes con embarazos gemelares ingresados en el Servicio de Obstetricia y Ginecología del Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV) de Santander, Cantabria, cuya finalización de la gestación se realizó mediante cesárea desde 2012 hasta 2019.

### Criterios de inclusión/exclusión

Se consideraron candidatas a gestantes con embarazo gemelar, edad gestacional >35 SEG, cuya finalización se realizó mediante cesárea, independientemente del método de anestesia proporcionado. Se consideraron igualmente candidatas, independientemente del tipo de cesárea realizado: programada o emergente.

Quedaron excluidos del estudio los gemelares con parto vaginal, pacientes con coagulopatía conocida, aquellas con necesidades previas de transfusión sanguínea, gestantes con hipersensibilidad a los fármacos del estudio o gestantes con contraindicaciones para el empleo de estos fármacos, así como aquellas embarazadas con malformaciones fetales.

El listado de pacientes incluidas en el estudio fue facilitado por el Servicio de Admisión del HUMV, gracias a la colaboración del Dr. Fernando Rojo.

### Tratamiento

Para el manejo del tercer estadio del parto, en prevención de la hemorragia puerperal, diferenciamos dos cohortes de tratamiento en función del uterotónico utilizado:

- a) Carbetocina 100 mg en 1 ml, administradas por vía IV durante 2 minutos administradas tras la extracción placentaria.
- b) Oxitocina 20 ui en 500 ml de Ringer-Lactato administradas en perfusión rápida tras la extracción placentaria seguida de una perfusión continua de 10 ui de oxitocina en otros 500 ml RL en 6 horas a 80ml/h.

### Variables estudio

#### **.Demográficas:**

Número historia clínica, edad, peso, ganancia ponderal, índice de masa corporal (IMC), paridad, edad gestacional y embarazo FITVE.

#### **.Antecedentes:**

Placenta previa, pre-eclampsia, diabetes, miomas, parto prolongado, cirugía abdominal previa, antiagregantes/anticoagulantes, hemorragia previa.

#### **.Materno/fetales:**

Cesárea programada, cesárea urgente, cesárea previa, peso fetal 1, peso fetal 2, muerte neonatal, transferencia NICU.

***.Datos quirúrgicos:***

Tiempo quirúrgico, hemoglobina, hematocrito, plaquetas, fibrinógeno, AP y TTPa previo y a las 24 horas, código H.

**.Fármacos:**

Oxitocina, carbetocina, metilergometrina, carbaprost, balón de Bakri, embolización, histerectomía.

***.Hemoterapia:***

Transfusión CH, PFFC, plaquetas, crioprecipitados, fibrinógeno, hierro IV.

**.Efectos adversos:**

Vómitos, náuseas, prurito, cefalea, temblor, vértigo, dolor torácico.

**.Hospitalización:**

Días estancia hospital, días estancia UCI, complicaciones.

Para la organización y el análisis de los datos, se creó una base de datos mediante el programa Excel\_2016, que nos permitía estructurar los datos en subgrupos de bases de datos en función de las variables estudiadas:

[illegible]

Demografia								
NHC	Edad mater	Peso	Ganacia po	BMI	Paridad	Edad gesta	FIVTE	
3377296	34	69		24	2	37		
294665	33	65			1	35		
226253	35	88	17		2	37		
951383	30	81			1	31	1	
307313	30	79		31	1	38	1	
571115	42				1	36	1	
643465	40	72		23	1	35	1	

Antecedentes							
Placenta previ	Pre-eclamps	Diabetes	Miomas	Parto prolonga	Cirug abdominal prev	Antiagreg/anticoa	PPH previa
						1	
	1						
		1	1			1	
1		1				1	
		1		1			

Datos Mater/Fetal									
Vaginal	CS programada	CS urgente	CS previa	Peso fetal_1	Peso fetal_2	Muerte neonata	Transferencia NICU_1	Transferencia NICU_2	
	1		1						
		1							
	1			2532	2300				
		1		1470	1425				
	1			3000	2500				
	1			2700	2000				
	1								
		1	1	1700	2100				
	1			2380	2140				
	1			2740	2700				

Datos quirúrgicos													
Tiempo quirúrgico	Hemoglot	Hemato	Plaquetas	Fibrinoge	AP prev	TPa pr	Hemog	Hematocri	Plaquetas2	Fibrinog	AP 24h	TPa 2	Diures
90	11,2	32,6	197		100		5,1	15,3	165				
60	9,4	26,7	252	645	100	24	9,2	26,9	227				
100	12,3	36,1	132		100		12,4	35,7	144				
100	13,9	41,1	91		100	30	11,6	35,1	76				
90	12,3	37,5	173	447	94	25,4	10,2	30,1	131	317	100		
60	11,8	36	215	522	74	29	9,1	26,9	140				
45	12,4	36,9	133	492	82	27,3	10,5	31	96				

Hemoterapia							
Transfusión CH	Transf PFC	Transf plaquetas	Transf Crioprecipitad	Fibrinógeno	Código H	oxitocina	carbetocina
1							1
							1
							1
						1	
							1

Fármacos								
oxitocina	carbetocina	metilergome	misoprostol	carbaprost	balon bakri	embolización	UCI	Histerectomía
	1							
	1							
	1							
1								
	1							
	1				1			
1								



## 9. Resultados

Identificamos un total de 186 gestantes con embarazos gemelares que cumplieron los criterios de inclusión propuestos, que se distribuyeron en 86 pacientes en el subgrupo de tratamiento con oxitocina y 100 en el subgrupo de la carbetocina.

Como se comprueba en las tablas 9,10 y 11, las principales características demográficas de las pacientes fueron comparables en cada uno de los dos brazos del tratamiento, sin diferencias significativas respecto a edad, peso, índice masa corporal y paridad. Nuestras pacientes tenían un promedio de edad de 35 años, peso medio entre 77-80 kg, 28-29 de IMC y primíparas (76% oxitocina y 72% carbetocina (ns), tan solo diferían en edad gestacional, donde observamos como el subgrupo de la oxitocina tenía una semana menos de edad gestacional por término medio ( $p < 0,05$ ).

**Tabla\_9: Características del subgrupo oxitocina.**

Oxitocina=86	Edad (años)	Peso (kg)	BMI	Paridad	Edad Gest
Media	35.6	76.5	28.9	1.4	34.7
Desviación Std	4.7	14.3	5.4	0.7	3.1
IC 95%	34.5-36.6	72.2-80.8	27-31	1.2-1.5	34-34
P 25-75	33-39	65-85	25-31	1-2	33-37

**Tabla\_10: Características del subgrupo carbetocina.**

Carbetocina=100	Edad (años)	Peso (kg)	BMI	Paridad	Edad Gest (Sem)
Media	35.2	80.6	29.8	1.3	35.9
Desviación Std	4.5	12.8	4.8	0.6	2.6
IC 95%	34.3-36.1	77.4-83.7	28-31	1.2-1.4	35-36
P 25-75	33-38	70-89	26-33	1-2	35-38

**Tabla\_11: Comparación variables demográficas.**

Cohorte	Grupo Oxitocina	Grupo Carbetocina	
Edad (años)	35.6 ± 4.7	35.2 ± 4.5	0.14 (ns)
Peso (kg)	76.5 ± 14.3	80.6 ± 12.8	0.11 (ns)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28.9 ± 5.3	29.8 ± 4.8	0.44 (ns)
Paridad (n°)	1.3 ± 0.7	1.3 ± 0.6	1.3 ± 0.6
Edad gestacional (sem)	34.7 ± 3.1	35.9 ± 2.6	<b>P &lt; 0.05*</b>

Analizamos los factores de sesgo médicos, más importantes para el desarrollo de hemorragia postparto en los dos subgrupos, comprobando (Tabla\_12) que para la mayoría de factores: placenta previa, preeclampsia, diabetes gestacional, miomas, parto prolongado, presencia de antiagregantes/anticoagulantes o hemorragia postparto previa, no había diferencias entre ambos brazos de tratamiento. Sólo en el caso de los antecedentes de cirugía abdominal previa,

observamos que era más frecuente (56%) en el subgrupo de pacientes tratadas con oxitocina, que en el de las tratadas con carbetocina (38%,  $p<0,05$ ).

**Tabla\_12: Antecedentes obstétricos: Comparación.**

	Oxitocina	Carbetocina	
Placenta previa	0	3 (3%)	P= 0.25 (ns)
Pre_Eclampsia	40 (47.6%)	33 (33%)	P= 0.50 (ns)
Diabetes	22 (26.2%)	15 (15%)	P=0.09 (ns)
Miomas	11 (13.1%)	10 (10%)	P=0.64 (ns)
Parto prolongado	12 (14.3%)	10 (10%)	P=0.49 (ns)
Cir abdomin previa	47 (55.9%)	38 (38%)	<b>P&lt;0.05*</b>
Antiagr/anticoag	21 (25%)	16 (16%)	P= 0.14 (ns)
PPH previa	0	0	P= 1.0 (ns)
Gestacion FIVTE	52 (61%)	58 (52%)	P=0.52 (ns)
Totales	84	100	

Igualmente estudiamos los sesgos entre ambos grupos, en función de los factores quirúrgicos asociados al tipo de cesárea. Los resultados indicaron que los grupos no fueron homogéneos. El grupo de la carbetocina fue sometido a un mayor porcentaje de cesáreas urgentes (31%) que el de oxitocina (13%,  $p<0,05$ ), posiblemente condicionado por factores obstétricos, ya que no hay diferencias en el porcentaje de cesáreas previas entre ambos grupos (8,4% vs 11%) (Tabla\_13).

**Tabla\_13: Tipo de cesárea practicada: Comparación.**

	Oxitocina	Carbetocina	
Cesarea URG	11 (13%)	31 (31%)	<b>P&lt;0.05</b>
Cesarea PROG	73 (87%)	69 (69%)	<b>P&lt;0.05</b>
Cesarea previa	7 (8.3%)	11 (11%)	P=0.62 (ns)
Totales	84	100	

Tampoco resultaron homogéneos los tiempos quirúrgicos, siendo la duración promedio en el grupo de carbetocina, de alrededor de 70 minutos, casi 10 minutos más que en el grupo de la oxitocina (Tabla\_14), en probable relación con los factores obstétricos que determinaron la urgencia.

**Tabla\_14: Tiempos quirúrgicos: Comparación.**

Cohorte	Grupo Oxitocina	Grupo Carbetocina	
Tiempo QUIR	62.5 ± 19.6	70.5 ± 19.1	<b>P&lt;0.05</b>
IC 95	58.3 -66.8	66.7 -74.3	

Analizamos los resultados de los principales parámetros de hemostasia y coagulación para cada grupo de tratamiento, comparando sus valores antes de realizar la cesárea y en las siguientes 24 horas (Tabla\_15 y Tabla\_16). Se observa que, independientemente del uso de uno u otro fármaco, los valores



hemostáticos (Hbna, Hto, Plaqt) fueron significativamente menores en el control post-cesárea, mientras que no se modificaron los parámetros de la coagulación.

**Tabla\_15: OXITOCINA: Diferencias datos hematológicos PRE/POSTOPERATORIO.**

OXITOCINA	PREOPERATORIOS	POSTOPERATORIOS	
Hbna	11.6 ± 1.3	9.7 ± 1.4	P<0.001
Hto	34.5 ± 3.7	29.1 ± 4.3	P<0.001
Plaqt	201 ± 67.6	178.2 ± 68.5	P<0.05
Fibrin	467.8 ± 145.4	407.5 ± 193.8	P=0.20 (ns)
AP	93.1 ± 11.3	90.2 ± 11.8	P=0.24 (ns)
TTPa	30.5 ± 33.1	36.1 ± 11.5	P=0.45 (ns)

**Tabla\_16: CARBETOCINA: Diferencias datos hematológicos PRE/POSTOPERATORIO.**

CARBETOCINA	PREOPERATORIOS	POSTOPERATORIOS	
Hbna	12.1 ± 2.9	10.2 ± 1.6	P<0.001
Hto	35.1 ± 3.8	29.9 ± 5.1	P<0.001
Plaqt	181.6 ± 63.2	163.5 ± 61.9	P<0.05
Fibrin	532.1 ± 151.9	544.4 ± 110.0	P=0.80 (ns)
AP	97.9 ± 14.2	93.4 ± 19.9	P=0.28 (ns)
TTPa	28.3 ± 8.1	26.5 ± 2.4	P=0.45 (ns)

Cuando comparamos los valores preoperatorios de cada parámetro analizado en función del grupo de tratamiento (Tabla\_17), no se apreciaron diferencias significativas para los valores hemostáticos ni de coagulación, lo que nos indica que los dos subgrupos eran homogéneos, antes del tratamiento.

**Tabla\_17: Diferencias datos hematológicos PREOPERATORIOS OXI/CARBETOCINA.**

Cohorte	OXITOCINA	CARBETOCINA	
Hbna PREOP	11.6 ± 1.3	12.1 ± 2.9	P=0.11 (ns)
Hto PREOP	34.5 ± 3.7	35.1 ± 3.8	P=0.14 (ns)
Plaqt PREOP	201 ± 67.6	181.6 ± 63.2	P<0.001
Fibrin PREOP	467.8 ± 145.4	532.1 ± 151.9	P<0.05
AP PREOP	93.1 ± 11.3	97.9 ± 14.2	P=0.06 (ns)
TTPa PREOP	30.5 ± 33.1	28.3 ± 8.1	P=0.29 (ns)

Nuestro **objetivo primario** era establecer la efectividad de cada tratamiento en la prevención del sangrado, para lo cual establecimos como criterio de sangrado más objetivable, la diferencia entre los valores de hemoglobina y/o hematocrito pre y post-cesárea, experimentados en cada brazo de tratamiento uterotónico (Tabla\_18). Aunque se observa una ligera disminución de sangrado en el grupo de carbetocina, no fue estadísticamente significativa, por lo que ambos tratamientos pueden considerarse equivalentes en términos de prevención la HPP.

**Tabla\_18: Comparación efectividad: Diferencias Hbna/Hto Pre/Post-cesárea.**

Cohorte	Grupo Oxitocina	Grupo Carbetocina	
Dif Hbna Pre_Post	1.91 ± 1.35	1.73 ± 1.49	P=0.41 (ns)
Dif Hto Pre-Post	5.50 ± 4.10	4.95 ± 4.48	P=0.38 (ns)

Consideramos la posibilidad de que la urgencia en la cesárea, pudiese ser un factor condicionante del sangrado, por lo que realizamos una segregación de los datos en función del tipo de cesárea: urgente versus programada.

Nuestros resultados indican una tendencia al incremento del sangrado cuando la cesárea tiene carácter urgente, frente a la cesárea programada, sin alcanzar significación estadística. Cuando valoramos el efecto del tratamiento de cada agente uterotónico, comprobamos de nuevo que existe un ligero incremento del sangrado cuando utilizamos oxitocina frente a lo observado con la carbetocina, pero tampoco alcanza una significación estadística (Tabla\_19).

**Tabla\_19: Comparación pérdidas hemáticas en cesáreas programadas/urgentes.**

	DIF Hbna Pre-Post			DIF Hto Pre-post		
	oxitocina	carbetocina		oxitocina	carbetocina	
Cesarea Programada	1.85 ± 1.34	1.81 ± 1.52	P=0.87 (ns)	5.34 ± 6.58	5.16 ± 4.60	P=0.79 (ns)
Cesarea Urgente	2.26 ± 1.37	1.40 ± 1.30	P=0.10 (ns)	6.58 ± 4.02	3.99 ± 4.06	P=0.10 (ns)
	P=0.35 (ns)	P=0.27 (ns)		P=0.35 (ns)	P=0.31 (ns)	

Un segundo factor considerado fue la presencia de cesárea previa como factor condicionante de mayores pérdidas sanguíneas en el proceso quirúrgico.

Cuando realizamos una cesárea gemelar con carácter programado, la presencia de cesárea previa no modifica el resultado anteriormente indicado. Sin embargo, cuando realizamos el procedimiento de forma urgente en una gestante con cesárea previa, entonces comprobamos que el grupo tratado con carbetocina experimenta una reducción significativa del sangrado (Tabla\_20) comparado con el subgrupo oxitocina.

**Tabla\_20: Comparación pérdidas hemáticas en cesáreas urgentes con cesarea previa**

	DIF Hbna Pre-Post			DIF Hto Pre-post		
	oxitocina	carbetocina		oxitocina	carbetocina	
Cesarea Previa	0.94 ± 0.78	1.90 ± 1.94	P=0.23 (ns)	2.41 ± 2.52	5.64 ± 5.01	P=0.17 (ns)
Cesarea Urgente	2.26 ± 1.37	1.40 ± 1.30	P=0.10 (ns)	6.58 ± 4.02	3.99 ± 4.06	P=0.10 (ns)
	<b>P&lt;0.05</b>	P=0.41 (ns)		<b>P&lt;0.05</b>	P=0.32 (ns)	

Otro factor de sesgo considerado fueron las gestaciones “in vitro”, por lo que segregamos las pacientes en función de la modalidad de fecundación.

El resultado indica claramente que las cesáreas de embarazos gemelares conseguidos mediante FIVTE tienen un riesgo incrementado de sangrado y que

éste es significativamente mayor cuando se utiliza oxitocina de forma profiláctica frente a la carbetocina (Tabla\_21).

**Tabla\_21: Comparación pérdidas hemáticas en caso de fecundación artificial.**

	DIF Hbna Pre-Post			DIF Hto Pre-post		
	Oxitocina	Carbetocina		Oxitocina	Carbetocina	
Expontáneos	1.43 ± 0.16	1.48 ± 0.20	P=0.85 (ns)	4.06 ± 0.51	4.28 ± 0.65	P=0.79 (ns)
FIVTEs	2.29 ± 0.20	1.89 ± 0.20	P=0.21 (ns)	6.49 ± 0.62	5.34 ± 0.60	P=0.19 (ns)
	<b>P&lt;0.05</b>	P=0.18 (ns)		<b>P&lt;0.05</b>	P=0.25 (ns)	

Estos factores parecen estar directamente relacionados con elementos específicos de la fisiología de la gestación y no con factores quirúrgicos específicos, porque cuando estudiamos el efecto que produce la presencia de antecedentes de cirugía abdominal previa (Tabla\_22) comprobamos que induce un incremento del sangrado durante la cesárea, y este sangrado es más profuso sobre todo en el grupo de la carbetocina, significativamente diferente del caso anterior, e incluso de la presencia de cesárea previa.

**Tabla\_22: Comparación pérdidas hemáticas en caso de cirugía previa.**

	DIF Hbna Pre-Post			DIF Hto Pre-post		
	Oxitocina	Carbetocina		Oxitocina	Carbetocina	
Sin Cirugía previa	1.85 ± 1.27	1.49 ± 1.27	P=0.09 (ns)	5.42 ± 3.87	4.21 ± 3.86	P=0.06 (ns)
Cirugía Previa	2.05 ± 1.53	2.47 ± 1.85	P=0.40 (ns)	5.73 ± 4.78	7.10 ± 5.59	P=0.37 (ns)
	P=0.53 (ns)	<b>P&lt;0.05</b>		P=0.75 (ns)	<b>P&lt;0.05</b>	

Interesaba igualmente conocer otras dimensiones de la efectividad comparada de ambas ramas de tratamiento con ambos uterotónicos, tal como se especificaron en los objetivos secundarios.

Un primer elemento diferencial podría ser la necesidad de agentes uterotónicos adicionales de rescate en las primeras 24 horas, para el control del sangrado, cuando el tratamiento inicial es inefectivo. Nuestros datos indican que si bien el grupo tratado con oxitocina requiere adicionalmente más fármacos uterotónicos adicionales (26% vs 17%) tampoco adquiere un valor significativo (Tabla\_23).

**Tabla\_23: Comparación empleo de fármacos uterotónicos adicionales**

	Oxitocina	Carbetocina	
Metilergometrina	0	4 (4%)	P= 0.12 (ns)
Misoprostol	17 (20.2%)	6 (6%)	<b>P&lt;0.05</b>
Carbaprost	5 (5.9%)	7 (7%)	P= 1.0 (ns)

Cuando estudiamos las complicaciones serias asociadas, bien por hemorragia masiva o consumo de productos hemáticos ( Tabla\_24), comprobamos que apenas existieron complicaciones de sangrado importantes, y aunque la tendencia es ligeramente superior en el caso de pacientes tratadas mediante oxitocina, estadísticamente no tiene significación.

**Tabla\_24: Comparación empleo de productos hematológicos**

Transfusión	Oxitocina	Carbetocina	
Código H	1 (1.2%)	0	P=0.45 (ns)
CH	7 (8.3%)	4 (4%)	P=0.34 (ns)
PFC	2 (2.4%)	0	P=0.20 (ns)
Plaquetas	1 (1.2%)	0	P=0.45 (ns)
Crioprecipitd	0	0	P= 1.0 (ns)
Fibrinogeno	0	0	P= 1.0 (ns)

La necesidad de técnicas quirúrgicas de rescate para el control de la hemorragia postparto, ha sido excepcional (3,6% vs 2%) sin relevancia estadística. Sin embargo, cuando ha sido utilizada la carbetocina, ha sido posible controlar el sangrado con un balón de Bakri, no siendo necesaria la histerectomía puerperal, en contraste con la oxitocina (Tabla\_25), que en un par de ocasiones fue preciso realizar una histerectomía puerperal.

**Tabla\_25: Diferencias en las técnicas quirúrgicas de rescate.**

	Oxitocina	Carbetocina	
Embolizacion	1 (1.2%)	0	P= 0.45 (ns)
Histerectomia	2 (2.4%)	0	P= 0.20 (ns)
Balon Bakri	0	2 (2%)	P= 0.50 (ns)

Incluimos también en el estudio, otros parámetros de eficiencia como el tiempo medio de ingreso en planta, el número y tiempo medio de ingreso en UCI, la comorbilidad asociada a cada tratamiento y el coste medio del procedimiento.

Comprobamos como los días de ingreso hospitalario son muy similares en ambos grupos, alrededor de 7 días (ns), pero cuando se requiere ingreso en UCI, el subgrupo carbetocina lo necesita en mayor proporción (10% vs 6%), y la duración de su estancia es también mayor (6 días vs 4: ns), aunque no alcanzan significación estadística debido al reducido número pacientes implicados.

**Tabla\_26: Diferencias en tiempos de ingreso hospitalario**

Cohorte	Grupo Oxitocina	Grupo Carbetocina	
Tiemp Ingreso PLANTA	7.2± 6.7	6.7 ± 6.1	P=0.61 (ns)
Tiemp Ingreso UCI	3.8 ± 0.8	5.9 ± 4.3	P=0.28 (ns)
Pacientes en UCI	5 (5.9%)	10 (10%)	P=0.42 (ns)

En sentido práctico, no se aprecian diferencias en cuanto efectos secundarios presentes en cada grupo o en número de complicaciones varias asociadas a cada tratamiento, debiendo considerarse muy similares o de no inferioridad uno respecto del otro (Tabla\_27).

**Tabla\_27: Diferencias en la co-morbilidad asociada.**

	Oxitocina	Carbetocina	
Vómito	0	0	P= 1.0 (ns)
Náuseas	1 (1.2%)	0	P= 0.45 (ns)
Prurito	0	2 (2%)	P= 0.50 (ns)
Cefalea	8 (9.6%)	11 (11%)	P= 0.81 (ns)
Temblor	0	0	P= 1.0 (ns)
Vértigo	4 (4.8%)	3 (3%)	P= 0.70 (ns)
Dolor Torácico	1 (1.2%)	3 (3%)	P= 0.62 (ns)
Hierro IV	2 (2.4%)	3 (3%)	P= 1.0 (ns)
Complicaciones	31 (36.9%)	34 (34%)	P=0.75 (ns)
Totales	84	100	

Para finalizar, hemos realizado una aproximación al coste de los servicios derivados de cada subgrupo de tratamiento, con una metodología basada en la determinación de la cuantía total del gasto generado<sup>62</sup>, estimada a partir de los precios públicos de los servicios sanitarios prestados en los centros y establecimientos dependientes del Servicio Cántabro de Salud (BOC 48/2017)

La estimación final indica que el tratamiento “per se” con oxitocina es significativamente menor (95,4 Eu) que el necesario con carbetocina (3100 Eu). Si considerásemos la globalidad del coste asociado a cada tratamiento, comprobamos como la oxitocina, con un coste medio estimado de 6663 Eu/paciente, es más costo eficiente que el obtenido con carbetocina (7168 Eu/pacientes), (Tabla\_28), suponiendo un ahorro de unos 500 Eu por procedimiento, lo que en el montante global puede estimarse como una reducción del 7,6% del coste total del procedimiento.

**Tabla 28: Estimación coste económico asociado a cada procedimiento (Eu=Euros)**

Oxitocina	Precio	Dosis	Coste	Coste unitario
Oxitocina EV	0.74	86	63.6	
Oxitocina Perfusión	0.37	86	31.8	
Ergometrina	0.22			
Misoprostol	0.90	17 x4	61.2	
Carbaprost	12.5	5	62.5	
CH	120	7	840	
PFC	104	2	208	
Plaquetas	582	1	582	
Cesarea	2570	86	221020	
Bakri	325			
Embolización	4600	1	4600	
Histerectomía	14000	2	18000	
Ingreso Planta	475	86 x7	285950	
Ingreso UCI	2050	5 x4	41000	
Pacientes		86	573001	6663

<b>Carbetocina</b>	<b>Precio</b>	<b>Dosis</b>	<b>Coste</b>	<b>Coste unitario</b>
<b>Carbetocina EV</b>	<b>31</b>	100	3100	
<b>Ergometrina</b>	<b>0.22</b>	4	0.84	
<b>Misoprostol</b>	<b>0.90</b>	6 x4	21.6	
<b>Carbaprost</b>	<b>12.5</b>	7	50	
<b>CH</b>	<b>120</b>	4	480	
<b>PFC</b>	<b>104</b>			
<b>Plaquetas</b>	<b>582</b>			
<b>Cesarea</b>	<b>2570</b>	100	257000	
<b>Bakri</b>	<b>325</b>	2	650	
<b>Embolización</b>	<b>4600</b>			
<b>Histerectomía</b>	<b>14000</b>			
<b>Ingreso Planta</b>	<b>475</b>	100 x7	332500	
<b>Ingreso UCI</b>	<b>2050</b>	10 x6	123000	
<b>Pacientes</b>		100	716802	<b>7168</b>



## 10. Discusión

Los datos anteriormente presentados constituyen, a nuestro entender, el estudio con mayor número de gestaciones gemelares presentados en la literatura, para intentar dilucidar en términos de efectividad la utilización de los principales agentes uterotónicos disponibles en la práctica clínica, en el control de la hemorragia postparto.

Puesto que se trata de un estudio observacional, está sometido a varias limitaciones, que es preciso señalar previamente para poder analizar nuestros resultados. La primera limitación procede del tamaño muestral. El cálculo del tamaño muestral (Anexo\_I) nos indica que necesitaríamos 406 embarazos gemelares para alcanzar el nivel de sensibilidad deseado, pero no siempre es posible encontrar un tamaño muestral tan significativo para los diferentes grupos específicos, por lo que nuestra revisión extendida a los diez últimos años de asistencia obstétrica en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, incluye finalmente 186 gestaciones gemelares.

La segunda deriva de su naturaleza retrospectiva, de modo que la obtención de todos los valores, para todas las variables estudiadas no siempre es posible, y no son recuperables.

Una tercera dificultad radica en la metodología para determinar la efectividad de un tratamiento. En sentido figurado, entendemos efectividad como la relación entre la eficacia de un tratamiento (o su ausencia) y su eficiencia, es decir, el coste implicado en su obtención. Determinar la eficacia en términos de pérdida sanguínea, descensos de hemoglobina, uso de uterotónicos adicionales o similares, resulta más afín a nuestra actividad investigadora clínica que los estudios de costes necesarios para comparar adecuadamente la eficiencia.

Subrayadas las limitaciones, hemos determinado inicialmente la homogeneidad de los grupos de tratamiento en relación a sus principales características demográficas (edad, peso, índice BMI, paridad) y más importante, su homogeneidad respecto los principales factores de riesgo de sangrado: placenta previa, pre-eclampsia, diabetes gestacional, miomas, parto prolongado, presencia de antiagregantes/anticoagulantes, hemorragia postparto previa o gestación artificial, eliminando un importante sesgo de confusión en la interpretación de resultados.

Respecto a los factores quirúrgicos intercurrentes, comprobamos que existían sesgos en los casos de antecedentes de cirugía abdominal previa, más frecuente (56% vs 38%,  $p<0,05$ ) en el grupo de pacientes tratadas con oxitocina; en las indicaciones de cesárea urgente (31% vs 13%,  $p<0,05$ ) a favor del grupo de carbetocina que en el de las tratadas con carbetocina (38%,  $p<0,05$ ) y en el tiempo quirúrgico medio empleado (70,5 min vs 62,5 min,  $p<0,05$ ), menor en el caso del grupo tratamiento con oxitocina.

Cuando comparamos los valores pre-cesárea de cada variable hematológica analizada, para cada grupo de tratamiento, comprobamos como no existían diferencias significativas para los valores, ni hemostáticos ni de coagulación, lo que

nos indica claramente que partíamos de dos grupos equiparables, antes del tratamiento.

La realización de la cesárea como procedimiento de finalización de la gestación se asocia indefectiblemente a pérdidas hemáticas en la gestante, fundamentalmente relevantes en las variables hematológicas, hemoglobina, hematocrito y plaquetas, pero no significativas en las variables asociadas a la coagulación, lo cual tiene una gran importancia fisiológica, ya que parece resultar más comprometida la precarga y el transporte de oxígeno, mientras que se mantiene preservada la función hemostásica.

Nuestro objetivo primario era determinar la efectividad de cada tratamiento en la prevención del sangrado asociado a la cesárea en embarazo gemelar. Dada la dificultad para la cuantificación efectiva de la pérdida sanguínea intraquirúrgica, establecimos como criterio más preciso, la diferencia entre los valores de hemoglobina y hematocrito pre-cesárea y los obtenidos a las 24 horas post-cesárea.

Con nuestros datos debemos concluir que ambos tratamientos son equivalentes, o de no superioridad de uno sobre otro en términos de prevención del sangrado, resultado similar al publicado por Seow et al<sup>31</sup> o Demetz et al<sup>35</sup> para sus grupos de gestantes gemelares y en concordancia con los datos publicados en el meta-análisis de Su et al<sup>40</sup> englobando 11 estudios con 2635 gestantes, donde se concluye que no encuentran diferencias significativas respecto a la disminución de hematocrito o hemoglobina ni diferencias en las necesidades transfusionales entre carbetocina y oxitocina respecto a la prevención de la hemorragia postparto.

¿Cómo podemos interpretar nuestros resultados en comparación a los previos? Para comprender la variabilidad en los datos publicados, es preciso hacer un análisis crítico de la metodología y tratamiento empleados en cada caso, porque en la variabilidad metodológica entre los estudios, radica la explicación a la diferencia de resultados.

Tanto Sotillo et al<sup>32</sup> como Fahmy et al<sup>34</sup> en sus estudios concluyeron que la carbetocina era más efectiva que la oxitocina en la prevención de la HPP en los embarazos gemelares realizados por cesárea, por su menor pérdida de sangre, menores necesidades de tratamientos adicionales y transfusiones. El problema radica en el diseño de sus estudios, porque comparan una dosis de carbetocina (100 ug/EV) frente a otra dosis de oxitocina (20ui/ EV), sin considerar que la duración de una y otra no son equiparables. En caso de la oxitocina, todos compensamos su corta vida media con una perfusión lenta de 10 iu oxitocina durante seis horas. Posiblemente, si hubiesen considerado un protocolo de perfusión de oxitocina, sus resultados fuesen diferentes.

Kansouh et al<sup>33</sup> en su estudio prospectivo con embarazos gemelares finalizados mediante cesárea, también concluyen que carbetocina resultaba más eficaz en términos de niveles de hemoglobina, pérdidas sanguíneas y necesidades transfusionales o de uterotónicos adicionales. Sin embargo, no fue significativa la variación entre la hemoglobina pre y post-cesárea, lo que induce a pensar que la valoración del sangrado realizada no pudo ser muy precisa, lo mismo que la indicación de transfusión, ya que si no hay diferencias apreciables

en los valores hemoglobina pre-post cesárea, no es esperable que lo haya en las necesidades transfusionales. Además, compara una dosis 100 ug carbetocina EV con una perfusión de 10 ui oxitocina en 6 horas, pero omiten el bolo previo, por lo que las cantidades no resultan comparables en términos de equipotencia.

Directamente relacionados con la posibilidad de sangrado post-cesárea, se consideran algunos factores quirúrgicos, como pueden ser la urgencia del procedimiento, la presencia de alteraciones anatómicas que condicione o complique el procedimiento quirúrgico, como cesárea previa o cirugía abdominal previa. Intentamos determinar la relación entre cada uno de estos factores, el sangrado y la eficacia de cada tratamiento uterotónico.

Nuestros resultados indican que en las cesáreas gemelares urgentes, existe un incremento en la pérdida hemática no significativo, respecto al mismo procedimiento realizado de forma programada. Esta tendencia al sangrado, no resulta afectada significativamente por la utilización de uno u otro uterotónico, de modo similar a los resultados publicados por Razali et al<sup>37</sup> o por Whigham et al<sup>38</sup>, quienes tampoco encuentran diferencias significativas en las pérdidas sanguíneas, descenso de hemoglobina o uterotónicos adicionales, en pacientes sometidas a cesáreas urgentes. Por el contrario, el trabajo de Taheripناه et al<sup>44</sup> con gestantes sometidas igualmente a cesárea concluye que carbetocina es más eficaz en la prevención del sangrado, disminuyendo la caída de hemoglobina, de modo similar a las conclusiones del meta-análisis de Kalafat et al<sup>45</sup>, quienes encuentran una reducción en la necesidad de uterotónicos adicionales y posibilidad de transfusión, cuando se utiliza carbetocina en pacientes de alto riesgo en cesárea, pero inciden en que no aporta ventajas, si desaparecen los factores de riesgo o el parto es por vía vaginal.

Cuando realizamos una cesárea gemelar con carácter programado, la presencia de antecedentes de cesárea previa no modifica el resultado arriba indicado. Sin embargo, cuando la cesárea se realiza de forma urgente en una gestante con una cesárea previa, entonces comprobamos como hay un incremento significativo en la pérdida sanguínea correspondiente al grupo tratado con oxitocina, cuya pérdida de hemoglobina se incrementa de 0,94 a 2,26 gr/dl ( $p < 0,05$ ). En este subgrupo específico, la utilización de carbetocina es más efectiva en la reducción de la pérdida sanguínea intraparto.

La presencia de cirugía abdominal previa puede ser otro factor condicionante externo de hemorragia quirúrgica. Nuestros resultados lo confirman, la presencia de cirugía abdominal previa incrementa el sangrado, con variaciones en los niveles de hemoglobina entre 1,49 y 2,47 gr/dl ( $p < 0,05$ ) en las pacientes tratadas con carbetocina, que se comportan significativamente peor que las de oxitocina. Por lo tanto, a diferencia del grupo anterior, en presencia de antecedentes de cirugía abdominal, la utilización de oxitocina proporciona ventajas frente a la carbetocina.

Otro factor de sesgo considerado fue el modo de gestación, intentando valorar las posibles diferencias entre gestaciones gemelares espontáneas y aquellas inducidas mediante técnicas de fertilización, sobre todo si consideramos que en los países desarrollados, las gestaciones gemelares se han incrementado hasta un 75% en las tres últimas décadas<sup>59</sup> y que aproximadamente la mitad de las mismas van a finalizar su gestación mediante cesárea<sup>60</sup>.

Nuestros datos indican claramente que las cesáreas de embarazos gemelares conseguidos mediante FIVTE tienen un riesgo incrementado de sangrado, y que éste es significativamente mayor cuando se utiliza oxitocina de forma profiláctica (la diferencia hemoglobina pre-post se incrementa desde 1,42 hasta 2,29 gr/dl,  $p<0,05$ ) frente a la carbetocina (tan solo varía desde 1,48 a 1,89 gr/dl, ns). Seow *et al*<sup>31</sup> también analizaron gestantes con embarazos inducidos mediante FIVTE. Sus resultados mostraron que la pérdida de sangre y el uso de uterotónicos adicionales, fue menor en el grupo de la carbetocina, pero no de forma significativa, posiblemente limitada por el pequeño tamaño muestral ( $n=69$ ). En nuestro caso, con un tamaño muestral muy superior ( $n=186$ ) hemos objetivado que ese descenso observado, es significativamente mayor cuando se emplea oxitocina. Parece claro, que este subgrupo de pacientes, el empleo de carbetocina disminuye el sangrado y los requerimientos transfusionales.

Interesaba igualmente conocer otras dimensiones de la efectividad comparada de ambas ramas de tratamiento. Valoramos en principio la necesidad de agentes uterotónicos adicionales de rescate en las primeras 24 horas, para el control del sangrado, cuando el tratamiento inicial es inefectivo. Nuestros resultados indican que el tratamiento con oxitocina se asocia a un ligero incremento de necesidades de fármacos uterotónicos adicionales (26% vs 17%, ns), similar al publicado por Seow *et al*<sup>31</sup> (23,1% vs 8%, ns) y menores de los requerimientos publicados por Kansouh *et al*<sup>33</sup> en su estudio (32,5% vs 23,35;  $p<0,05$ ).

En relación a la necesidad de productos sanguíneos, nuestro estudio indica que los requerimientos transfusionales no son frecuentes, en torno al 8%, de nuevo muy similar al porcentaje (10,3%) publicado por Seow *et al*<sup>31</sup> o Demetz *et al*<sup>35</sup>. Las necesidades son siempre ligeramente superiores en el grupo tratado con oxitocina, pero sin alcanzar diferencias significativas, como también indican Osvaldo *et al*<sup>39</sup>, Razali *et al*<sup>37</sup>, Attilakos *et al*<sup>43</sup> o Su *et al*<sup>40</sup>, a pesar de que los estudios no son homogéneos en cuanto a criterios de inclusión de gestantes.

Por el contrario, en los datos publicados por Sotillo *et al*<sup>32</sup>, Fahmy *et al*<sup>34</sup>, Kansouh *et al*<sup>33</sup> analizando también gestaciones gemelares, encuentran diferencias significativas en la necesidad de productos sanguíneos cuando comparamos carbetocina frente a oxitocina. El problema, radica en que las cantidades de fármaco utilizadas y el régimen utilizado no son homogéneos, como mencionamos anteriormente.

Dado que las complicaciones hemorrágicas en nuestro medio han demostrado ser relativamente escasas, con requerimientos transfusionales también escasos (8%), las necesidades de técnicas quirúrgicas de rescate (balón de Bakri, embolización o histerectomía puerperal) son mínimas, por lo que no encontramos diferencias significativas en el uso de oxitocina o carbetocina. En la bibliografía revisada, en los estudios de Razali *et al*<sup>37</sup>, Osvaldo *et al*<sup>39</sup> y Demetz *et al*<sup>35</sup> tampoco encontraron diferencias en las necesidades de instrumentación quirúrgica, siendo similar en ambos grupos. Sin embargo, desde el punto de vista clínico, si puede considerarse que no son exactamente iguales ambas alternativas, ya que cuando empleamos carbetocina, el balón de bakri ( $n=2$ ) fue suficiente para controlar el sangrado, mientras que con la oxitocina, fue necesario realizar histerectomía ( $n=2$ ) para controlar el sangrado.

Otros elementos importantes asociados al coste del procedimiento, tienen que ver con la presencia de co-morbilidad asociada, las complicaciones que requieren ingresos en UCI, y la estancia en planta hasta el alta.

En sentido práctico, no se aprecian diferencias en cuanto efectos secundarios presentes en cada grupo de tratamiento, debiendo considerarse muy similares o de no inferioridad uno respecto del otro.

Comprobamos como los días de ingreso hospitalario son muy similares en ambos grupos, alrededor de 7 días (ns), relacionado fundamentalmente con factores culturales más que con criterios clínicos. Sin embargo, cuando se valora el ingreso en UCI, el grupo de carbetocina lo requirió en mayor proporción (10% vs 6%: ns), y la duración de su estancia también fue mayor (6 días vs 4: ns). Analizados en función de su patología previa, todos los casos ingresados en UCI, estaban relacionados con la presencia de pre-eclampsia, síndrome de HELLP, fecundación "in vitro", tanto en el grupo tratado con oxitocina como en el de carbetocina.

La admisión en unidades de cuidados intensivos también debe considerarse como una parte importante en el análisis de la eficiencia<sup>61</sup>. Aunque la admisión en UCI después de una cesárea es relativamente raro, la hemorragia postparto permanece como principal causa de admisión, y sin embargo, ninguno de los trabajos analizados lo ha considerado como un objetivo primario o secundario en sus estudios, a pesar de que es uno de los principales factores asociados al gasto.

Nuestro trabajo ha puesto en evidencia un factor anteriormente no estudiado, la admisión y estancia en UCI como criterio añadido de eficiencia, y los resultados indican que el tratamiento con oxitocina disminuye el número de ingresos y la duración de la estancia de estas gestantes en UCI, lo cual tiene una importante relevancia clínica y económica. El coste medio estimado de la estancia en UCI de los pacientes del grupo oxitocina, en nuestro medio, asciende a 41.000 Eu, mientras que el de carbetocina se incrementa hasta 123.000 Eu.

Podemos entender la importancia de esta diferencia en el tratamiento cuando comprobamos que el gasto en UCI generado por el grupo con oxitocina supone el 7% del gasto total del grupo, porcentaje que se eleva hasta 17% en el grupo tratado con carbetocina, porcentajes muy significativos si consideramos que el coste total estimado del tratamiento con oxitocina se eleva a 95,4 Eu y el de carbetocina a 3100 Eu, y aunque el incremento desde el punto de vista cuantitativo, es 30 veces superior con el empleo de carbetocina frente a oxitocina, cualitativamente representan el 0,01% y el 0,43% del total, respectivamente.

Wohling et al<sup>62</sup> realizaron una evaluación clínico-financiera del empleo de carbetocina en la profilaxis de la HPP en cesáreas. El coste asociado al empleo de carbetocina es de 36,4\$ frente a 4,7\$ que cuesta con oxitocina, lo que supone un incremento de 9 veces, pero que en términos cualitativos supone pasar del 0,05% al 0,42% del coste total del procedimiento.

Cuando extienden el análisis al coste asociado a las complicaciones quirúrgicas, entonces el tratamiento con carbetocina supone un ahorro por

paciente de 63,4\$, reduciéndose de 8577,8\$ a 8514,4\$, es decir, un 0,73% del coste total, que consideran importante en sus conclusiones.

El estudio de Van der Nelson et al<sup>49</sup> en Reino Unido refiere un ahorro de £27,5 por paciente con el uso de la carbetocina.

Sin embargo, nuestros datos indican que el coste por paciente asociado a cada procedimiento es menor con oxitocina, disminuyendo de 7168 Eu a 6662 Eu, esto es, un ahorro de 500 Eu/paciente, lo que significa una disminución del 7,1% del gasto total por paciente.

La principal diferencia entre nuestros estudios, radica en que en ninguno de los precedentes se incluyen los costes asociados a la estancia en unidades de intensivos, a pesar que sabemos que el riesgo relativo de admisión en UCI asociado a la utilización de carbetocina comparado con oxitocina, se incrementa en 1,16 (RR= 0,67-2,02) (Lauwrie et al<sup>46</sup>), y el coste asociado a la estancia en UCI representa un porcentaje significativo (17%) del coste total del proceso, que es muy superior al coste “per se” del tratamiento farmacológico, que representa apenas entre el 0,01-0,4% del proceso, dependiendo del agente utilizado.



# 11. Conclusiones

## Lo conocido sobre el tema

El tratamiento farmacológico para controlar (prevenir) la HPP consiste en la administración de fármacos uterotónicos, siendo la oxitocina el agente de elección. No obstante, en determinadas condiciones, como la sobredistensión uterina, la oxitocina parece ser insuficiente para el manejo de la HPP. En estos casos, se postula que carbetocina, análogo sintético de oxitocina, produciría mejores resultados ya que al incrementar la frecuencia de las contracciones y la tonicidad del útero, disminuye la posibilidad de atonía uterina. El embarazo gemelar es el prototipo de sobredistensión uterina, uno de los factores de riesgo más importante de HPP.

Existe una notable variabilidad de resultados en los estudios sobre la eficacia comparada entre estos fármacos uterotónicos en la prevención de la HPP, en gran parte causada por las diferencias metodológicas utilizadas. La mayoría de las revisiones sistemáticas coinciden en que el uso de carbetocina en gestantes sometidas a cesárea está asociada a un menor uso de fármacos uterotónicos adicionales ( $RR=0,62$ ), mientras que el riesgo de sangrado es similar entre carbetocina y oxitocina ( $RR=0,79$ ). Sin embargo, el limitado tamaño muestral condiciona la sensibilidad del análisis, por lo que se precisan estudios con mayores tamaños muestrales y una metodología unificada para poder extraer conclusiones. En el momento actual, no se cuenta con evidencia sólida que permita conocer la eficacia comparativa de carbetocina frente a oxitocina en la población de gestantes con riesgo de sobredistensión uterina y necesidad de cesárea.

El coste de la carbetocina de un tratamiento completo alcanza un valor de 31,2 euros frente al tratamiento con oxitocina que es de 1,15 euros. Debemos considerar este coste incremental, e intentar determinar el escenario más adecuado para la utilización de uno u otro fármaco en función de su eficiencia.

## Qué aporta este estudio

Nuestro estudio está integrado por el mayor tamaño muestral de gestaciones gemelares publicado hasta el momento.

Demostramos que una unidosis de 100 ug EV de carbetocina es tan eficaz como el tratamiento convencional de oxitocina en la prevención de la hemorragia postparto presente en las cesáreas de gestaciones gemelares. El empleo de carbetocina se asocia a una ligera reducción en la necesidad de uterotónicos adicionales, de productos hematológicos de rescate, sin un incremento adicional de efectos secundarios. La utilización de carbetocina se asocia a un incremento de estancias en UCI y en una mayor duración de las mismas, lo que supone un incremento del 17% del gasto global. Analizados en función de su patología previa, todos los casos ingresados en UCI, estaban relacionados con la presencia de otros factores asociados de morbilidad, principalmente: pre-eclampsia, síndrome de HELLP o fecundación “in vitro”.

Consideramos que la carbetocina puede estar especialmente indicada en la prevención de HPP, cuando la gestación gemelar es sometida a una cesárea urgente y tiene el antecedente de cesárea previa. Igualmente, puede estar especialmente indicada en la profilaxis de la HPP en las gestaciones gemelares conseguida mediante fecundación "in vitro". Por el contrario, carbetocina no está indicada cuando concurren gestación gemelar y antecedentes de cirugía abdominal previa.

Finalmente, en términos de eficiencia, el empleo de carbetocina puede llevar asociado un incremento del 7% del gasto en cada paciente, in demostrar, salvo en subgrupos muy específicos, unas reducciones significativas en las pérdidas hemáticas ni en el empleo de uterotónicos de rescate.

## 12. Bibliografía

1. World Health Organization. WHO guidelines for the management of postpartum haemorrhage and retained placenta. 2009.
2. Laurence E, Shields, MD; Dena Goffman, MD; Aaron B. Clinical Management Guidelines for Obstetrician- Gynecologists: Postpartum Hemorrhage. ACOG Practice Bulletin. 2017; 130 (183):168-185.
3. Combs CA, Murphy EL, Laros RJ Jr. Factors associated with postpartum hemorrhage with vaginal birth. *Obstet Gynecol*. 1991; 77(1):69-76.
4. Dildy GA 3rd, Paine AR, George NC, Velasco C. Estimating blood loss: can teaching significantly improve visual estimation?. *Obstet Gynecol*. 2004; 104(3): 601-606.
5. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health* 2014; 2: e323–33.  
Available at: [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(14\)70227-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(14)70227-X). Accessed 10/11/2016
6. Lockwood CJ. Regulation of plasminogen activator inhibitor 1 expression by interaction of epidermal growth factor with progesterin during decidualization of human endometrial stromal cells. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184:798-806.
7. Royal College Obstetrics and Gynecology (2016): Postpartum haemorrhage, prevention and management. Green-top Guideline No. 52  
Available at: <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gt52postpartumhaemorrhage0411.pdf>. Accessed 13/11/2016
8. Kramer MS, Berg C, Abenhaim H, Dahhou M, Rouleau J, Mehrabadi A et al. Incidence, risk factors, and temporal trends in severe postpartum hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 209: 449e1-7.
9. Vuilleumiera PH, Surbek D. Anesthesiologic management of major obstetrical hemorrhage. *Trends in Anaesth and Crit Care* 2015, 5(6): 167–78
10. Royal College Obstetrics and Gynecology (2011): Placenta praevia, placenta praevia accreta and vasa praevia: diagnosis and management.  
Available at: <https://www.guideline.gov/summaries/summary/25668/placenta-praevia-placentapraevia-accreta-and-vasa-praevia-diagnosis-and-management>.
11. Comstock ch. The antenatal diagnosis of placental attachment disorders. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2011; 23(2):1 17-22.
12. Conde-Agudelo A, Belizán JM, Lindmark G. Maternal Morbidity and Mortality Associated with Multiple Gestations. *Obstet Gynecol*. 2000; 95(6): 899-904.
13. Yukhayey A, Pachtman SL, Reisner J, Moses D, Sison CP et al. Twin pregnancy and risk of postpartum hemorrhage. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019; 5:1-6.
14. Werder E, Mendola P, Männistö T, O'Loughlin J, Laughon K. Effect of maternal chronic disease on obstetric complications in twin pregnancies in a U.S. cohort. *Fertil Steril*. 2013; 100(1): 142-149.
15. Suzuki S, Hiraizumi Y, Miyake H. Risk factors for postpartum hemorrhage requiring transfusion in cesarean deliveries for Japanese twins: Comparison with those for singletons. *Arch Gynecol Obstet* 2012; 286(6):1363-7.

16. Easter SR, Robinson JN, Lieberman E, Carusi D. Association of intended route of delivery and maternal morbidity in twin pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2017; 129(2): 305-310.
17. Vincenzo Berghella MD. Management of the third stage of labor: Drug therapy to minimize hemorrhage. UpToDate: Lockwood CJ; [consultado 28 Nov 2019]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/management-of-the-third-stage-of-labor-drug-therapy-to-minimize-hemorrhage/print>
18. Evensen A, Anderson JM, Fontaine P. Postpartum Hemorrhage: Prevention and Treatment. *Am Fam Physician.* 2017; 95(7): 442-449.
19. Vuilleumier PH; Surbeck D. Anesthesiologic management of major obstetrical hemorrhage. *Trend in anesthesia and Critical care* 2015; 5(6): 167-78.
20. Collins RE, Collins PV. Haemostatic management of obstetric haemorrhage. *Anaesthesia.* 2015; 70(S1): 78-86.
21. McLintock C, James AH. Obstetric hemorrhage. *J Thromb Haemost.* 2011; 9(8):1441-51.
22. Viero C, Shibuya I, Kitamura N, Verkhatsky A, Fujihara H. Oxytocin: Crossing the Bridge between Basic Science and Pharmacotherapy. *CNS Neurosci Ther* 2010;16:138-156.
23. Leduc D, Senikas V, Lalonde AB. Active management of third stage of labour: prevention and treatment of postpartum hemorrhage. *SOGC Clinical Practice Guidelines* 235. *Int j Gynecol obstet* 2010; 108:258-267.
24. Sweeney G, Hoolbrook AM, Levine m et al. Pharmacokinetics of carbetocin , a long actin oxytocin analogue in non pregnant women. *Curr Ther res* 1990; 47:528-540.
25. Engtron T, Bart T, Melin P et al. Oxytocin receptor binding and uterotonic activity of carbetocin and its metabolites following enzymatic degradation. *Eur J Pharmacol.* 1998; 355(2):203-210.
26. Hunter DJ, Schultz P, Wassenaar W. Effect of carbetocin, a long actin oxytocin analog on the postpartum uterus. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 52(1): 60-67.
27. Ferring Inc product Monograph. Duratocin injection. Available at: <http://www.ferring.ca/media/1065/duratocin-product-monograph-march-2006-english.pdf>
28. Bohlmann MK, Rath W. Medical prevention and treatment of postpartum hemorrhage. A comparison of different guidelines. *Arch Gynecol Obstet.* 2014; 289:555-567.
29. Yen-Tin Chen, Szu-Fu Chen, T'sang-T'sang Hsieh, Liang-Ming Lo, Tai-Ho Hung. A comparison of the efficacy of carbetocin and oxytocin on hemorrhage-related changes in women with cesarean deliveries for different indications. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2018; 57(5): 677-682.
30. Gallos ID, Coomarasamy A. Carbetocin: Worth the extra expense?. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2019; 61: 55-65.
31. Seow KM, Chen KH, Wang PH, Lin YH. Carbetocin versus oxytocin for prevention of postpartum hemorrhage in infertile women with twin pregnancy undergoing elective cesarean delivery. *Taiwan J Obstet y Gynecol.* 2017; 56 (3):273-275.
32. Sotillo L, De la Calle M, Magdaleno F, Bartha JL. Efficacy of carbetocin for preventing postpartum bleeding after cesarian section in twin pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018; 33 (2): 267-271.
33. Kansouh AM, El Naggar MA. Carbetocin versus oxytocin in prevention of postpartum hemorrhage in late preterm twin pregnancy following cesarean section: a prospective clinical study. *J Med Sci Res.* 2019, 2:54-58.

34. Fahmy N, Mohamed Yousef H, Zaki H. Comparative study between effect of carbetocin and oxytocin on isoflurane-induced uterine hypotonia in twin pregnancy patients undergoing cesarean section. *Egypt J Anaesth.* 2015; 32 (1): 117-121.
35. Demetz J, Clouqueur E, D'Haveloose A, Staelen P, Ducloy AS, Subtil D. Systematic use of carbetocin during cesarean delivery of multiple pregnancies: a before-and-after study. *Arch Gynecol Obstet* 2013; 287 (5):875-880.
36. El Behery MM, El Sayed GA, El hamed AA et al. Carbetocin versus oxytocin for prevention of postpartum hemorrhage in obese nulliparous women undergoing emergency cesarean delivery. *J matern Fetal Neonatal Med* 2016; 29:1257-1260.
37. Razali N, Latar IL, Chan YK, Omar SZ, Tan PC. Carbetocin compared to oxytocin in emergency Caesarean section: a randomised trial. *Eur Journal Obstet Gynecol Repro Biol.* 2016; 35–39.
38. Reyes OA, Gonzalez GM. Carbetocin versus oxytocin for prevention of postpartum hemorrhage in patients with severe preeclampsia: A double-blind randomized controlled trial. *JOGC.* 2011; 33 (11):1099-1104.
39. Seow KM, Chen KH, Wang PH, Lin YH. Carbetocin versus oxytocin for prevention of postpartum hemorrhage in infertile women with twin pregnancy undergoing elective cesarean delivery. *Taiwan J Obstet y Gynecol.* 2017; 56 (3):273-275.
40. Su LL, Chong YS, Samuel M. Carbetocin for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;4. CD005457.
41. Voon HY, Suharjono HN, Shafie AA, Bujang MA. Carbetocin versus oxytocin for the prevention of postpartum hemorrhage: A meta-analysis of randomized controlled trials in cesarean deliveries. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2018; 57 (3): 332-339.
42. Amornpetchakul P, Lertbunnaphong T, Boriboonhiransarn D, Leetheeragul J, Sirisomboon R, Jiraprasertwong R. Intravenous carbetocin versus intravenous oxytocin for preventing atonic postpartum hemorrhage after normal vaginal delivery in high-risk singleton pregnancies: a triple-blind randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet.* 2018; 298 (2):319-327.
43. Attilakos G, Psaroudakis D, Ash J, Buchanan R, Winter C, Donald F et al. Carbetocin versus oxytocin for the prevention of postpartum haemorrhage following caesarean section: the results of a double-blind randomised trial. *BJOG.* 2010; 117 (8): 929-936.
44. Taheripanah R, Shoman A, Karimzadeh MA, Zamaniyan M, Malih N. Efficacy of oxytocin versus carbetocin in prevention of postpartum hemorrhage after cesarean section under general anesthesia: a prospective randomized clinical trial. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017;25:1–6.
45. Kalafat E, Gokce A, O'Brien P, Benlioglu C, Koc A, Karaaslan O et al. Efficacy of carbetocin in the prevention of postpartum hemorrhage: a systematic review and Bayesian meta-analysis of randomized trials. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;
46. Lawrie TA, Rogozinska E, Sobiesuo P, Vogel JP, Ternent L, Oladapo OT. A systematic review of the cost-effectiveness of uterotonic agents for the prevention of postpartum hemorrhage. *Int Gyneacol Obstet* 2019; 146(1): 56-64.
47. Gil-Rojas Y, Lasalvia P, Hernández F, Castañeda-Cardona C, Rosselli D. Costeffectiveness of Carbetocin versus Oxytocin for Prevention of Postpartum Hemorrhage Resulting from Uterine Atony in Women at high-risk for bleeding in Colombia. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2018; 40 (5):242-250.
48. Indacochea S, Rubio R, Martin C. Pharmacoeconomic study comparing carbetocin with oxytocin for the prevention of hemorrhage following cesarean delivery in Lima, Peru. *J. Comp. Eff. Res.*

49. van der Nelson H, Draycott T, Siassakos D et al. Carbetocin versus oxytocin for prevention of post-partum haemorrhage at caesarean section in the United Kingdom: an economic impact analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017; 210:286-91.
50. Singh, S, McGlennan, A, England, A, Simons, R. A validation study of the CEMACH recommended modified early obstetric warning system (MEOWS). *Anaesthesia*. 2012; 67(1): 12-8.
51. Singh A, Guleria K, Vaid NB, Jain S. Evaluation of maternal early obstetric warning system (MEOWS chart) as a predictor of obstetric morbidity: a prospective observational study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016; 207:11-7.
52. Alam A, Choi S. Prophylactic Use of Tranexamic Acid for Postpartum Bleeding Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Transfusion Medicine Reviews* 2015; 29: 231–41.
53. Shakur H, Elbourne D, Gülmezoglu M, Alfirevic Z, Ronsmans C, Allen E, et al. Study protocol The WOMAN Trial (World Maternal Antifibrinolytic Trial): tranexamic acid for the treatment of postpartum haemorrhage: an international randomised, double blind placebo controlled trial. *Trials* 2010;11:40.
54. Karlsson O, Jeppsson A, Hellgren M. Major obstetric haemorrhage: monitoring with thromboelastography, laboratory analyses or both?. *International Journal of Obstetric Anesthesia* 2014; 23:10–17.
55. NICE. Detecting, managing and monitoring haemostasis: viscoelastometric point-of-care testing (ROTEM, TEG and Sonoclot systems) (DG13). *Diagnostics guidance* 2014. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/dg13/resources/detecting-managing-and-monitoring-haemostasis-viscoelastometric-pointofcare-testing-rotem-teg-and-sonoclot-systems1053628110277>
56. Mallaiah S, Barclay P, Harrod I, Chevannes C, Bhalla A. Introduction of an algorithm for ROTEM-guided fibrinogen concentrate administration in major obstetric haemorrhage. *Anaesthesia* 2015; 70: 166–75.
57. Cheong JY, Kong TW, Son JH, Won JH, Yang JI, Kim HS. Outcome of pelvic arterial embolization for postpartum hemorrhage: A retrospective review of 117 cases. *Obstet Gynecol Sci*. 2014, 57(1):17-27.
58. Hilton G, Daniels K, Goldhaber-Fiebert SN, Lipman S, Carvalho B, Butwick A. Checklists and multidisciplinary team performance during simulated obstetric hemorrhage. *Int J Obstet Anesth*. 2016; 25:9-16.
59. Martin JA, Hamilton BE, Ventura SJ et al. Births: final data for 2011. *Natal Vital stat rep* 2013; 62: 1-69.
60. Conde-Agudelo A, Belizan JM, Lindmark G. maternal morbidity and mortality associated with multiple gestations. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 899-904.
61. Twin and triplet pregnancy. Evidence reviews for interventions to prevent postpartum haemorrhage in the third stage of labour. *NICE Guideline*. March 2019; 1-45.
62. Wohling J, Edge N, Pena-Leal D et al. Clinical and financial evaluation of carbetocin as postpartum haemorrhage prophylaxis at cesarean section. A retrospective cohort study. *Aust N Z J Obstet Gynecol* 2018; 1-7.



# ANEXOS

## 1. Cálculo tamaño muestral: 406 pacientes

Fórmula de Budere :  $n = Z^2 \cdot Sn \cdot (1-Sn) / \varepsilon^2 \times P = 406$  dónde:

Z = DS al nivel del 95% = 1,96

Sn = Sensibilidad anticipada = 89% (0,89)

$\varepsilon$  = Precisión absoluta para 95% = 0,05

P = Prevalencia del proceso = 0,37

## 2. Tablas resultados globales

### 2.1. Características demográficas: Grupo Oxitocina:

Oxitocina	Edad (años)	Peso (kg)	BMI	Paridad	Edad Gest
N	86	45	31	86	86
Media	35.6	76.5	28.9	1.4	34.7
Desviación Std	4.7	14.3	5.4	0.7	3.1
IC 95%	34.5-36.6	72.2-80.8	27-31	1.2-1.5	34-34
P 25-75	33-39	65-85	25-31	1-2	33-37

### 2.2. Grupo Carbetocina:

Carbetocina	Edad (años)	Peso (kg)	BMI	Paridad	Edad Gest (Sem)
N	100	66	53	100	100
Media	35.2	80.6	29.8	1.3	35.9
Desviación Std	4.5	12.8	4.8	0.6	2.6
IC 95%	34.3-36.1	77.4-83.7	28-31	1.2-1.4	35-36
P 25-75	33-38	70-89	26-33	1-2	35-38

### 2.3. Comparación variables demográficas:

Cohorte	Grupo oxitocina	Grupo Carbetocina	
Edad (años)	35.6±4.7	35.2±4.5	0.14 (ns)
Peso (kg)	76.5±14.3	80.6±12.8	0.11(ns)
BMI	28.9±5.3	29.8±4.8	0.44 (ns)
Paridad	1.3±0.7	1.3±0.6	0.74 (ns)
Edad gestacional	34.7±3.1	35.9±2.6	<b>P=0.043</b>

## 2

.2 Datos Sangrado  
2.2.1 grupo Oxitocina

Oxitocina	Hbna PREOP	Hto PREOP	Plaqt PREOP	Fibrin PREOP	AP PREOP	TTPa PREOP
N	86	86	86	57	69	24
Media	11.6	34.5	201	467.8	93.1	30.5
Desviación Std	1.3	3.7	67.6	145.4	11.3	12.1
IC 95%	11.3-11.9	33.7-35.3	186.7-215.7	429.2-506.4	90.5-65.9	25.2-35.7
P 25-75	10.8-12.6	32.2-36.9	153.3-237.8	346.5-588.5	87.7-100	26.0-29.4

Oxitocina	Hbna POSTOP	Hto POSTOP	Plaqt POSTOP	Fibrin POSTOP	AP POSTOP	TTPa POSTOP
N	86	86	86	57	69	24
Media	9.7	29.1	178.2	407.5	90.2	36.1
Desviación Std	1.4	4.3	68.5	193.8	11.8	11.5
IC 95%	9.4-10.1	28.1-29.9	163.5-192.9	163.5-192.9	80.3-100.1	28.5-87.2
P 25-75	9.1-10.5	26.7-31.7	130.8-216.0	130.8-216.0	84.8-100	23.3-64.7

Oxitocina	Dif Hbna Pre-Post	Dif Hto Pre-Post
N	86	86
Media	1.90	5.50
Desviación Std	1.35	4.10
IC 95%	1.61-2.20	4.62-6.38
P 25-75	0.97-2.75	2.57-8.37

Oxitocina	TIEMPO QUIR
N	86
Media	62.5
Desviación Std	19.6
IC 95%	58.3-66.8
P 25-75	48.7-75.0

Oxitocina	Dias Ingreso PLANTA	Dias Ingreso UCI
N	86	5
Media	7.2	3.8
Desviación Std	6.7	0.8
IC 95%	5.8-8.6	2.7-4.8
P 25-75	4.0-8.0	3.0-4.5

Oxitocina	Peso Feto_1	Peso Feto_2
N	50	50
Media	2680	2312
Desviación Std	395	496.5
IC 95%	1999-3600	2171-2453
P 25-75	2078-2775	2038-2676

## .2.2 Grupo Carbetocina

Carbetocina	Hbna PREOP	Hto PREOP	Plaqt PREOP	Fibrin PREOP	AP PREOP	TTPa PREOP
N	100	100	100	66	94	56
Media	11.9	35.1	181.6	532.1	97.9	28.3
Desviación Std	1.3	3.8	63.2	151.9	14.2	8.1
IC 95%	11.6-12.1	34.3-35.8	169.1-194.2	494.7-569.4	95.0-100.8	26.2-30.5
P 25-75	11.1-12.8	32.7-37.8	137.3-217.5	430.8-629.8	94.5-100.0	25.0-29.8

Carbetocina	Hbna POSTOP	Hto POSTOP	Plaqt POSTOP	Fibrin POSTOP	AP POSTOP	TTPa POSTOP
N	100	100	97	10	15	12
Media	10.2	29.9	163.5	544.4	93.4	26.5
Desviación Std	1.6	5.1	61.9	110.0	19.9	2.4
IC 95%	9.9-10.5	28.9-30.9	151.2-176.0	465.7-623.1	82.3-104.5	25.0-28.1

Carbetocina	Dif Hbna Pre-Post	Dif Hto Pre-Post
N	100	100
Media	1.73	4.95
Desviación Std	1.49	4.48
IC 95%	1.43-2.03	4.06-5.83
P 25-75	0.70-2.70	1.60-7.35

Carbetocina	TIEMPO QUIR
N	100
Media	70.55
Desviación Std	19.1
IC 95%	66.7-74.3
P 25-75	55.0-85.0

2

Carbetocina	Dias Ingreso PLANTA	Dias Ingreso UCI
N	100	11
Media	6.7	5.9
Desviación Std	6.1	4.3
IC 95%	5.5-7.9	2.9-8.8
P 25-75	3.0-7.0	2.0-9.0

Carbetocina	Peso Feto_1	Peso Feto_2
N	52	52
Media	2437	2310
Desviación Std	485	450
IC 95%	2301-2572	2184-2435
P 2-75	2330-2757	2035-2255

## 2

## .2.3. Comparación datos hematológicos PREOPERATORIO:

OXITOCINA	PREOPERATORIOS	POSTOPERATORIOS	
Hbna	11.6 ± 1.3	9.7 ± 1.4	P<0.001
Hto	34.5 ± 3.7	29.1 ± 4.3	P<0.001
Plaqt	201 ± 67.6	178.2 ± 68.5	P<0.05
Fibrin	467.8 ± 145.4	407.5 ± 193.8	P=0.20 (ns)
AP	93.1 ± 11.3	90.2 ± 11.8	P=0.24 (ns)
TTPa	30.5 ± 33.1	36.1 ± 11.5	P=0.45 (ns)

- T'Student

CARBETOCINA	PREOPERATORIOS	POSTOPERATORIOS	
Hbna	12.1 ± 2.9	10.2 ± 1.6	P<0.001
Hto	35.1 ± 3.8	29.9 ± 5.1	P<0.001
Plaqt	181.6 ± 63.2	163.5 ± 61.9	P<0.05
Fibrin	532.1 ± 151.9	544.4 ± 110.0	P=0.80 (ns)
AP	97.9 ± 14.2	93.4 ± 19.9	P=0.28 (ns)
TTPa	28.3 ± 8.1	26.5 ± 2.4	P=0.45 (ns)

- T'Student

Cohorte	OXITOCINA	CARBETOCINA	
Hbna PREOP	11.6 ± 1.3	12.1 ± 2.9	P=0.11 (ns)
Hto PREOP	34.5 ± 3.7	35.1 ± 3.8	P=0.14 (ns)
Plaqt PREOP	201 ± 67.6	181.6 ± 63.2	P<0.001
Fibrin PREOP	467.8 ± 145.4	532.1 ± 151.9	P<0.05
AP PREOP	93.1 ± 11.3	97.9 ± 14.2	P=0.06 (ns)
TTPa PREOP	30.5 ± 33.1	28.3 ± 8.1	P=0.29 (ns)

- T'Student

Cohorte	OXITOCINA	CARBETOCINA	
Hbna POSTOP	9.7 ± 1.4	10.2 ± 1.6	P=0.06
Hto POSTOP	29.1 ± 4.3	29.9 ± 5.1	P=0.19
Plaqt POSTOP	178.2 ± 68.5	166.6 ± 61.9	P=0.10
Fibrin POSTOP	407.5 ± 193.8	544.4 ± 110	P=0.07
AP POSTOP	90.2 ± 11.8	93.4 ± 19.9	P=0.68
TTPa POSTOP	36.1 ± 11.5	26.5 ± 2.4	P<0.05

- T'Student

Cohorte	Oxitocina	Carbetocina	
Dif Hbna Pre_Post	1.91 ± 1.35	1.73 ± 1.49	P=0.41 (ns)
Dif Hto Pre-Post	5.50 ± 4.10	4.95 ± 4.48	P=0.38 (ns)

	DIF Hbna Pre-Post			DIF Hto Pre-post		
	oxitocina	carbetocina		oxitocina	carbetocina	
Cesarea Programada	1.85 ± 1.34	1.81 ± 1.52	P=0.87 (ns)	5.34 ± 6.58	5.16 ± 4.60	P=0.79 (ns)
Cesarea Urgente	2.26 ± 1.37	1.40 ± 1.30	P=0.10 (ns)	6.58 ± 4.02	3.99 ± 4.06	P=0.10 (ns)
	P=0.35 (ns)	P=0.27 (ns)		P=0.35 (ns)	P=0.31 (ns)	

- + t' Student datos no pareados

	DIF Hbna Pre-Post			DIF Hto Pre-post		
	oxitocina	carbetocina		oxitocina	carbetocina	
Cesarea Previa	0.94 ± 0.78	1.90 ± 1.94	P=0.23 (ns)	2.41 ± 2.52	5.64 ± 5.01	P=0.17 (ns)
Cesarea Programada	1.85 ± 1.34	1.81 ± 1.52	P=0.87 (ns)	5.34 ± 6.58	5.16 ± 4.60	P=0.79 (ns)
	P=0.08 (ns)	P=0.86 (ns)		P=0.06 (ns)	P=0.75 (ns)	

- + t' Student datos no pareados

	DIF Hbna Pre-Post			DIF Hto Pre-post		
	oxitocina	carbetocina		oxitocina	carbetocina	
Cesarea Previa	0.94 ± 0.78	1.90 ± 1.94	P=0.23 (ns)	2.41 ± 2.52	5.64 ± 5.01	P=0.17 (ns)
Cesarea Urgente	2.26 ± 1.37	1.40 ± 1.30	P=0.10 (ns)	6.58 ± 4.02	3.99 ± 4.06	P=0.10 (ns)
	P<0.05	P=0.41 (ns)		P<0.05	P=0.32 (ns)	

- + t' Student datos no pareados

	DIF Hbna Pre-Post			DIF Hto Pre-post		
	oxitocina	carbetocina		oxitocina	carbetocina	
Cirugía Previa	2.05 ± 1.53	2.47 ± 1.85	P=0.40 (ns)	5.73 ± 4.78	7.10 ± 5.59	P=0.37 (ns)
Sin Cirugía previa	1.85 ± 1.27	1.49 ± 1.27	P=0.09 (ns)	5.42 ± 3.87	4.21 ± 3.86	P=0.06 (ns)
	P=0.53 (ns)	P<0.05		P=0.75 (ns)	P<0.05	

- + t' Student datos no pareados

	DIF Hbna Pre-Post			DIF Hto Pre-post		
	oxitocina	carbetocina		oxitocina	carbetocina	
NO FIVTEs	1.43 ± 0.16	1.48 ± 0.20	P=0.85 (ns)	4.06 ± 0.51	4.28 ± 0.65	P=0.79 (ns)
FIVTEs	2.29 ± 0.20	1.89 ± 0.20	P=0.21 (ns)	6.49 ± 0.62	5.34 ± 0.60	P=0.19 (ns)
	P<0.05	P=0.18 (ns)		P<0.05	P=0.25 (ns)	

- + t' Student datos no pareados



#### 2.2.4. Comparación tiempo quirúrgico:

Cohorte	Grupo Oxitocina	Grupo Carbetocina	
Tiempo QUIR	62.5± 19.6	70.5 ± 19.1	<b>P&lt;0.05</b>

#### 2.2.5. Comparación tiempo ingreso:

Cohorte	Oxitocina	Carbetocina	
Tiemp Ingreso PLANTA	7.2± 6.7	6.7 ± 6.1	P=0.61 (ns)
Tiemp Ingreso UCI	3.8 ± 0.8	5.9 ± 4.3	P=0.28 (ns)

#### 2.2.6. Diferencia en recursos sanguíneos

Transfusión	Oxitocina	Carbetocina	
CH	7 (8.3%)	4 (4%)	P=0.34 (ns)
PFC	2 (2.4%)	0	P=0.20 (ns)
Plaquetas	1 (1.2%)	0	P=0.45 (ns)
Crioprecipitd	0	0	P= 1.0 (ns)
Fibrinogeno	0	0	P= 1.0 (ns)
Código H	1 (1.2%)	0	P=0.45 (ns)
UCI	5 (5.9%)	10 (10%)	P=0.42 (ns)
Totales	84	100	

• Chi cuadrado / Test exacto Fisher

#### 2.2.7. Diferencia en uterotónicos.

	Oxitocina	Carbetocina	
Metilergometrina	0	4 (4%)	P= 0.12 (ns)
Misoprostol	17 (20.2%)	6 (6%)	<b>P&lt;0.05</b>
Carbaprost	5 (5.9%)	7 (7%)	P= 1.0 (ns)
Balon Bakri	0	2 (2%)	P= 0.50 (ns)
Embolizacion	1 (1.2%)	0	P= 0.45 (ns)
Histerectomia	2 (2.4%)	0	P= 0.20 (ns)
Totales	84	100	

• Chi cuadrado / Test exacto Fisher

### 2.2.8. Diferencia en antecedentes

	Oxitocina	Carbetocina	
Placenta previa	0	3 (3%)	P= 0.25 (ns)
Pre_Eclampsia	40 (47.6%)	33 (33%)	P= 0.50 (ns)
Diabetes	22 (26.2%)	15 (15%)	P=0.09 (ns)
Miomas	11 (13.1%)	10 (10%)	P=0.64 (ns)
Parto prolongado	12 (14.3%)	10 (10%)	P=0.49 (ns)
Cir abdomin previa	47 (55.9%)	38 (38%)	P<0.05
Antiagr/anticoag	21 (25%)	16 (16%)	P= 0.14 (ns)
PPH previa	0	0	P= 1.0 (ns)
Totales	84	100	

• Chi cuadrado / Test exacto Fisher

### 2.2.9. Diferencia en efectos adversos

	Oxitocina	Carbetocina	
Vómito	0	0	P= 1.0 (ns)
Naúseas	1 (1.2%)	0	P= 0.45 (ns)
Prurito	0	2 (2%)	P= 0.50 (ns)
Cefalea	8 (9.6%)	11 (11%)	P= 0.81 (ns)
Temblor	0	0	P= 1.0 (ns)
Vértigo	4 (4.8%)	3 (3%)	P= 0.70 (ns)
Dolor Torácico	1 (1.2%)	3 (3%)	P= 0.62 (ns)
Hierro IV	2 (2.4%)	3 (3%)	P= 1.0 (ns)
Complicaciones	31 (36.9%)	34 (34%)	P=0.75 (ns)
Toatales	84	100	

• Chi cuadrado / Test exacto Fisher

### 2.2.10 Diferencia en Paridad/Fivtes

Paridad	Oxitocina	Carbetocina	
N=1	64 (76.2%)	72 (72%)	P=0.61 (ns)
N=2	16 (19%)	22 (22%)	P= 0.71 (ns)
N=3	3 (3.6%)	6 (6%)	P= 0.51 (ns)
N=4	2 (2.4%)	0	P= 0.20 (ns)
N=5	1 (1.2%)	0	P= 0.45 (ns)
Fivtes	51 (60.7%)	52 (52%)	P=0.29 (ns)
Totales	86	100	

• Chi cuadrado / Test exacto Fisher

### 2.2.11. Tipo de Cesárea

	Oxitocina	Carbetocina	
Cesarea URG	11 (13%)	31 (31%)	P<0.05
Cesarea PROG	73 (87%)	69 (69%)	P<0.05
Cesarea previa	7 (8.3%)	11 (11%)	P=0.62 (ns)
Totales	84	100	

### 2.2.12. Estimación coste económico asociado a cada procedimiento (Eu=Euros)

Oxitocina	Precio	Dosis	Coste	Coste unitario
Oxitocina EV	0.74	86	63.6	
Oxitocina Perfusión	0.37	86	31.8	
Ergometrina	0.22			
Misoprostol	0.90	17 x4	61.2	
Carbaprost	12.5	5	62.5	
CH	120	7	840	
PFC	104	2	208	
Plaquetas	582	1	582	
Cesarea	2570	86	221020	
Bakri	325			
Embolización	4600	1	4600	
Histerectomía	14000	2	18000	
Ingreso Planta	475	86 x7	285950	
Ingreso UCI	2050	5 x4	41000	
Pacientes		86	573001	6663

<b>Carbetocina</b>	<b>Precio</b>	<b>Dosis</b>	<b>Coste</b>	<b>Coste unitario</b>
<b>Carbetocina EV</b>	<b>31</b>	100	3100	
<b>Ergometrina</b>	<b>0.22</b>	4	0.84	
<b>Misoprostol</b>	<b>0.90</b>	6 x4	21.6	
<b>Carbaprost</b>	<b>12.5</b>	7	50	
<b>CH</b>	<b>120</b>	4	480	
<b>PFC</b>	<b>104</b>			
<b>Plaquetas</b>	<b>582</b>			
<b>Cesarea</b>	<b>2570</b>	100	257000	
<b>Bakri</b>	<b>325</b>	2	650	
<b>Embolización</b>	<b>4600</b>			
<b>Histerectomía</b>	<b>14000</b>			
<b>Ingreso Planta</b>	<b>475</b>	100 x7	332500	
<b>Ingreso UCI</b>	<b>2050</b>	10 x6	123000	
<b>Pacientes</b>		100	716802	<b>7168</b>

## Agradecimientos

Tras un extenso recorrido de esfuerzo y dedicación, esta etapa ha llegado a su fin. Ha sido un proceso intenso de crecimiento y aprendizaje profesional y personal.

En primer lugar, agradecer a la Facultad de Medicina de la Universidad de Cantabria y al Hospital Universitario Marqués de Valdecilla la disponibilidad de sus sistemas informáticos y las autorizaciones necesarias para la realización de este proyecto.

Agradecer al Servicio de Obstetricia y Ginecología facilitarme el acceso a sus registros electrónicos y al Doctor Fernando Rojo, del Servicio de Admisión y Documentación clínica, por su ayuda para la identificación de las pacientes objeto de este trabajo de fin de grado.

Me gustaría agradecer de forma especial a mis tutores, la Doctora Yolanda Jubete Castañeda y el Doctor Antonio Manuel González González por la dedicación y apoyo que me han brindado, incluso en esta última extraordinaria etapa a causa de la pandemia global causada por el Covid19.

Finalmente, agradecer a mi familia y amigos por la paciencia, la comprensión y el apoyo incondicional a lo largo de estos seis años.

# **Effectivity carbetocin vs. oxytocin in prevention of postpartum hemorrhage after cesarean section in twin pregnancy**



**Author:**  
**Paula Martínez Díaz**

**Director:**  
**Dra Yolanda Jubete Castañeda**

**Co-Director:**  
**Dr Antonio M González**

**Dept Medicine and Surgery**

**Medical Scholl**  
**University of Cantabria**  
**Santander, June 2020**